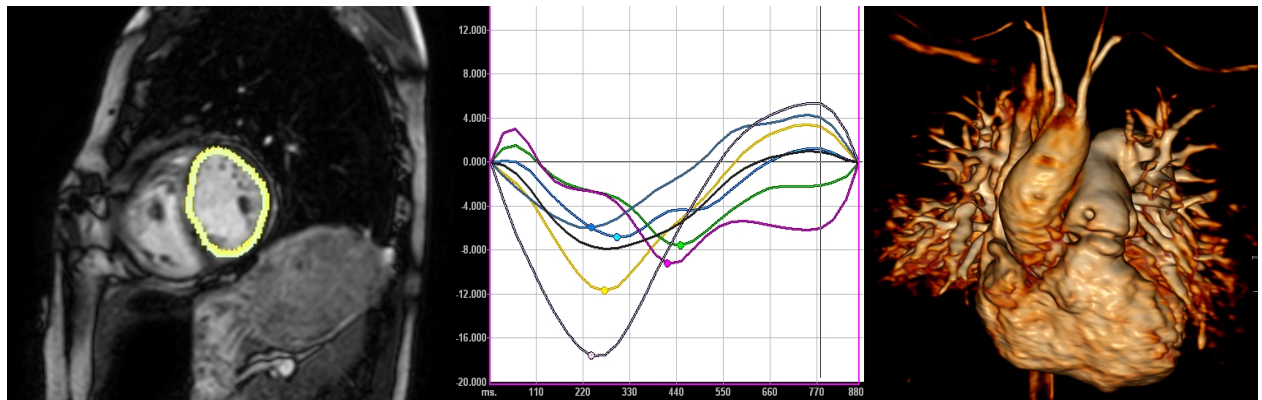


# **Asociación de la disincronía de ventrículo izquierdo con mal pronóstico en los pacientes con Tetralogía de Fallot**



Marta Ortega Molina

Madrid 2016



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**Asociación de la disincronía de  
ventrículo izquierdo con mal  
pronóstico en los pacientes con  
Tetralogía de Fallot**

**Autor:** Marta Ortega Molina

**Directores:** Prof. Dr. Federico Gutiérrez - Larraya Aguado

Prof. Dra. Montserrat Bret Zurita









A Antonio



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer a mi familia y muy especialmente a Antonio, por su apoyo incondicional y ánimos en mi empeño de completar y redactar esta tesis. A Mar, lo más grande de mi vida, por el tiempo que últimamente no he pasado con ella y, que sé, ha sido importante. Ella es capaz de disfrutando, aprender y crear de golpe: todo un ejemplo. A mis padres, por haberme inculcado ese imprescindible espíritu de lucha, sacrificio, superación personal y constancia.

En segundo lugar quiero agradecer a mis directores de tesis, por aceptarla con ganas e ilusión. Por haber dedicado su tiempo y esfuerzo en la revisión intensa del manuscrito, aportando consejos y sugerencias, todas ellas interesantes. A la Dra. Montserrat Bret por su tiempo y ayuda inestimable, aporte de imágenes y transmisión de conocimiento en el campo de la resonancia magnética, tan desconocido para mí; sin ella esta tesis no hubiera sido viable. Al Dr. Federico Gutiérrez – Larraya, jefe ejemplar y amigo, por haberme apoyado en este así como en otros proyectos, confiando en mi capacidad. Unas palabras para la Dra. Rosario Madero, por su apoyo, cercanía y accesibilidad, por la revisión concienzuda de los datos estadísticos, sus consejos y aclaraciones.

También, agradecer a mis compañeros del Children's Hospital de Boston, especialmente a los doctores David Harrild y John Triedman por enseñarme el método y por darme la oportunidad de participar en su actividad, ejemplar y tan apasionante.

Y finalmente, agradecer a mis compañeros del hospital, muchos de ellos amigos, tanto del servicio de cardiología infantil, como del servicio de cardiología general, cirugía cardíaca, anestesia, cuidados intensivos y neonatología, por formar un equipo único a nivel nacional en el cuidado de pacientes con cardiopatía congénita, y con arritmias. Para mí es un estímulo y un honor, seguir aprendiendo, participar en la actividad y formar parte de este equipo excepcional que lucha por la mejora continuada de la atención a nuestros pacientes.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Se desconoce con exactitud el efecto que tiene la disincronía del ventrículo izquierdo sobre el pronóstico clínico tras reparación completa quirúrgica en pacientes con Tetralogía de Fallot.

**OBJETIVO:** Evaluar la asociación entre la disincronía de ventrículo izquierdo estudiada mediante la técnica de *tracking* tisular sobre imágenes de resonancia magnética cardíaca y la mortalidad o la taquicardia ventricular sostenida en pacientes reparados quirúrgicamente para la corrección completa de Tetralogía de Fallot.

**MÉTODO:** Se incluyeron 440 pacientes intervenidos de Tetralogía de Fallot con estudios de resonancia magnética cardíaca realizados desde 2000 a 2008 en el hospital Children's de Boston (Massachusetts). Se analizaron los datos de resonancia magnética cardíaca de 13 (2,9%) pacientes con historia de muerte o taquicardia ventricular sostenida, y de 26 pacientes, emparejados por edad y tipo de corrección. Se recogieron los datos demográficos, clínicos, y electrocardiográficos. Se analizaron mediante *tracking* tisular las secuencias de resonancia magnética cardíaca en eje corto, utilizando el software VVI - *Velocity Vector Imaging version 3.03*<sup>®</sup> (Siemens Medical Systems). La sincronía de ventrículo izquierdo se cuantificó midiendo la diferencia entre los 6 segmentos de ventrículo izquierdo, en los tiempos hasta el pico de máximo desplazamiento, de máximo strain circunferencial y de máximo strain radial. También se midieron la desviación estándar de los tiempos hasta el pico máximo de desplazamiento, *strain* circunferencial y *strain* radial.

**RESULTADOS:** No hubo diferencias entre los grupos en las características demográficas, clínicas y electrocardiográficas. Entre las variables morfológicas y funcionales analizadas, los pacientes presentaron mayores volúmenes de ventrículo derecho y menor fracción de eyección de ventrículo derecho. Además, presentaron índices de sincronía de ventrículo izquierdo más alterados (mayor diferencia en el tiempo hasta el máximo *strain* circunferencial, 94 vs 46 ms,  $p < 0.01$ ; desviación estándar del máximo *strain* circunferencial de 37.8 vs 20.3 ms,  $p < 0.01$ ). En un modelo multivariante, con las variables de sincronía de ventrículo izquierdo, el mejor discriminador pronóstico fue la mayor diferencia segmentaria en el tiempo al *strain* circunferencial pico ( $p = 0.01$ ). Se construyó un modelo predictivo de mal pronóstico clínico, que incorporaba la diferencia máxima segmentaria en los tiempos al pico de *strain* circunferencial y el volumen telesistólico indexado de ventrículo derecho (ROC=0,89; IC95%: 0,78-1). Además, se identificaron parámetros de disincronía ventricular izquierda asociados a la disfunción ventricular izquierda y derecha.

**CONCLUSIONES:** La técnica de *tracking* tisular, aplicada a imágenes de resonancia magnética cardíaca, es factible y útil. En pacientes reparados de Tetralogía de Fallot identifica índices de disincronía de ventrículo izquierdo asociados a mortalidad y a taquicardia ventricular sostenida.



## SUMMARY

**INTRODUCTION:** The impact of left ventricular dyssynchrony on clinical outcomes in patients with tetralogy of Fallot is not completely understood.

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to test the hypothesis that left ventricular dyssynchrony assessed by cardiac magnetic resonance–derived tissue tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot is associated with ventricular tachycardia and death.

**METHODS:** We included 440 patients with repaired tetralogy of Fallot who had a cardiac magnetic resonance study performed from 2000 and 2008 at Children's Hospital, Boston (MA). Patients (n 13) had histories of death or sustained ventricular tachycardia. Control subjects (n 26), with no death or ventricular tachycardia, were matched by age at cardiac magnetic resonance and type of last surgical procedure. Demographic, clinical, and electrocardiographic data were recorded. Cardiac magnetic resonance short - axis cine data were analyzed by tissue tracking technique using the following commercialized software; *VVI - Velocity Vector Imaging version 3.03 (Siemens Medical Systems)*<sup>®</sup>. Left ventricular dyssynchrony was quantified as the maximum difference in time to peak radial displacement, circumferential strain, and radial strain among the 6 ventricular segments and the standard deviation of the times to peak values.

**RESULTS:** There were no differences between groups in clinical, electrocardiographic, or demographic characteristics. Among cardiac magnetic resonance parameters, right ventricular volumes were higher and ejection fractions lower in the patient group. Indexes of left ventricular dyssynchrony were

higher in the patient group (maximum time difference of circumferential strain 94 vs 46 ms,  $p < 0.01$ ; standard deviation of circumferential strain 37.8 vs 20.3 ms,  $p < 0.01$ ). In a multivariate model including left ventricular synchrony variables, the best outcome discriminator was maximum time difference to peak circumferential strain ( $p < 0.01$ ). An outcome predictive model was constructed which included the maximum time difference in circumferential strain and right ventricular end-systolic volumen index (ROC=0,89; IC95%: 0,78-1). On a secondary analysis, left ventricular dyssynchrony parameters were closely related with left and right ventricular systolic dysfunction.

**CONCLUSIONS:** The technique of tissue tracking applied to cardiac magnetic resonance images is feasible and useful. It identifies indexes of left ventricular synchrony associated with death and ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot.

## ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>5</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>13</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>15</b>
<b>CONFLICTO DE INTERÉS</b>	<b>19</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
<b>1.1 Estructura anatómica y secuencia electromecánica del ventrículo izquierdo</b>	<b>21</b>
1.1.1 Estructura y geometría ventricular	21
1.1.2 Secuencia eléctrica ventricular	23
1.1.3 Secuencia mecánica ventricular	25
<b>1.2 Técnicas ecocardiográficas de evaluación de la contractilidad segmentaria</b>	<b>29</b>
1.2.1 Técnica ecocardiográfica de <i>Speckle Tracking</i>	30
1.2.2 Técnica de <i>Vector Velocity Imaging (VVI)</i>	32
<b>1.3 Técnicas de resonancia magnética cardíaca</b>	<b>33</b>
1.3.1 Bases de la resonancia magnética cardíaca	33
1.3.2 Sincronismo cardíaco y respiratorio en resonancia magnética	34
1.3.3 Planos cardíacos de adquisición de señal en resonancia magnética cardíaca	37
1.3.4 Secuencias habituales de evaluación de la función ventricular	41
1.3.5 Estudio de contractilidad segmentaria por resonancia magnética cardíaca	47
<b>1.4 Tetralogía de Fallot</b>	<b>55</b>
1.4.1 Anatomía y bases embriológicas	55
1.4.2 Incidencia, reparación quirúrgica y pronóstico	58
1.4.3 Factores relacionados con mal pronóstico clínico a largo plazo	60
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>63</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>67</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>69</b>

<b>5. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>71</b>
<b>5.1 Pacientes</b>	<b>71</b>
5.1.1 Criterios de inclusión	71
5.1.2 Criterios de exclusión	71
5.1.3 Definiciones	72
<b>5.2 Método</b>	<b>73</b>
5.2.1 Técnica de resonancia magnética empleada: valoración volumétrica y funcional	73
5.2.2 Técnica de análisis de función ventricular regional	75
<b>5.3 Variables</b>	<b>79</b>
5.3.1 Variable pronóstica principal	79
5.3.2 Variables demográficas	79
5.3.3 Variables electrocardiográficas	80
5.3.4 Variables volumétricas y funcionales ventriculares	80
5.3.5 Variables de sincronía y función ventricular izquierda segmentaria y global	81
<b>5.4 Análisis Estadístico</b>	<b>84</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>85</b>
<b>6.1 Datos demográficos, electrocardiográficos y funcionales</b>	<b>85</b>
6.1.1 Datos demográficos y clase funcional	85
6.1.2 Datos electrocardiográficos	87
6.1.3 Datos volumétricos y funcionales ventriculares	88
<b>6.2 Estudio de la sincronía ventricular izquierda</b>	<b>89</b>
6.2.1 Variables de función segmentaria (predictivas secundarias)	89
6.2.2 Variables de sincronía y función global (predictivas primarias)	95
<b>6.3 Estudio de las variables predictivas asociadas a mal pronóstico clínico</b>	<b>101</b>
6.3.1 Variables de sincronía global (predictivas primarias)	101
6.3.2 Variables volumétricas y funcionales ventriculares	103
6.3.3 Modelo predictivo	104
<b>6.4 Análisis secundario: correlación entre las variables de sincronía, volumétricas y de función ventricular</b>	<b>109</b>
6.4.1 Estudio de correlación entre las variables de sincronía y la función ventricular	109
6.4.2 Estudio de correlación entre las variables volumétricas y de función ventricular	112
6.4.3 Estudio de correlación entre el intervalo QRS y las variables volumétricas y de sincronía ventricular	114
6.4.4 Estudio de correlación entre la fracción de regurgitación pulmonar y las variables volumétricas y de sincronía ventricular	116

<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>117</b>
<b>7.1 Evaluación de la disincronía ventricular izquierda mediante <i>tracking</i> tisular en imágenes de RMC</b>	<b>117</b>
<b>7.2 Análisis de variables predictivas del mal pronóstico clínico en pacientes con Tetralogía de Fallot</b>	<b>121</b>
7.2.1 Mal pronóstico clínico y mortalidad	121
7.2.2 Factores de riesgo de mal pronóstico clínico	123
<b>7.3 Análisis de la asociación de la disincronía ventricular izquierda con mal pronóstico clínico</b>	<b>131</b>
<b>7.4 Análisis de la asociación de la disincronía ventricular izquierda con la disfunción ventricular izquierda y derecha</b>	<b>133</b>
7.4.1 Disfunción ventricular izquierda	133
7.4.2 Disfunción ventricular derecha	136
<b>7.5 Análisis de la correlación con la duración del intervalo QRS</b>	<b>138</b>
<b>7.6 Análisis de la correlación con la regurgitación pulmonar</b>	<b>140</b>
<b>7.7 Perspectivas Futuras</b>	<b>142</b>
7.7.1 Reemplazo valvular pulmonar	142
7.7.2 Terapia de resincronización cardíaca	146
<b>7.8 Limitaciones</b>	<b>149</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>153</b>
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b>	<b>177</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

		<b>pag</b>
<b>Figura 1</b>	Estructura helicoidal de las fibras musculares del ventrículo izquierdo.	22
<b>Figura 2</b>	Localización anatómica del haz de His y sistema de Purkinje.	24
<b>Figura 3</b>	Ciclo cardiaco electromecánico.	25
<b>Figura 4</b>	<i>Strain</i> circunferencial en subendocardio y subepicardio ventricular a lo largo del ciclo cardiaco.	28
<b>Figura 5</b>	Técnica de sincronismo cardiaco.	34
<b>Figura 6</b>	Tipos de sincronismo cardiaco en resonancia magnética cardiaca.	35
<b>Figura 7</b>	Localizadores con secuencias rápidas de baja resolución espacial ( <i>single-shot</i> ).	37
<b>Figura 8</b>	Localizador eje largo.	38
<b>Figura 9</b>	Localizador eje corto.	38
<b>Figura 10</b>	Localizador cuatro cámaras	39
<b>Figura 11</b>	Localizador tres cámaras	39
<b>Figura 12</b>	Imágenes de secuencias en sangre negra spin – echo y de secuencias echo – gradiente en sangre blanca en un paciente con tetralogía de Fallot corregida	42
<b>Figura 13</b>	Diagrama que muestra los spines moviéndose en un campo magnético externo.	44
<b>Figura 14</b>	Secuencia de contraste de fase en paciente con Tetralogía de Fallot	45
<b>Figura 15</b>	<i>Tagged</i> resonancia magnética cardiaca. Técnica inicial.	48
<b>Figura 16</b>	Imagen de resonancia magnética cardiaca con <i>taggs</i> de rejilla	50
<b>Figura 17</b>	Formas de trazar el movimiento con <i>tagged</i> resonancia magnética.	52
<b>Figura 18</b>	Pieza anatómica y dibujo esquemático del tracto de salida ventricular derecho de un corazón normal.	56

<b>Figura 19</b>	Pieza anatómica y dibujo esquemático del tracto salida ventricular derecho de un corazón con tetralogía de fallot.	56
<b>Figura 20</b>	Valoración cuantitativa biventricular de masa y volumen ventricular utilizando secuencias cine SSFP.	73
<b>Figura 21</b>	Segmentos analizados de ventrículo izquierdo.	75
<b>Figura 22</b>	Representación esquemática de cómo se realizan las medidas de <i>strain</i> y desplazamiento.	76
<b>Figura 23</b>	Desplazamiento segmentario, <i>strain</i> segmentario y diferencia máxima en los tiempos al pico.	78
<b>Figura 24</b>	Tipos de últimas reparaciones quirúrgicas realizadas previa a la resonancia magnética cardiaca.	85
<b>Figura 25</b>	Imágenes obtenidas con el <i>software</i> VVI - <i>Velocity Vector Imaging</i> version 3.03 <sup>®</sup> del estudio de desplazamiento radial en un paciente con sincronía y con disincronía ventricular izquierda.	90
<b>Figura 26</b>	Imágenes obtenidas con el <i>software</i> VVI - <i>Velocity Vector Imaging</i> version 3.03 <sup>®</sup> del estudio de <i>strain</i> circunferencial en un paciente con sincronía y con disincronía ventricular izquierda.	95
<b>Figura 27</b>	Imágenes obtenidas con el <i>software</i> VVI - <i>Velocity Vector Imaging</i> version 3.03 <sup>®</sup> del estudio de <i>strain</i> radial en un paciente con sincronía y con disincronía ventricular izquierda.	92
<b>Figura 28</b>	Desplazamiento radial medio y tiempo medio al pico de desplazamiento en radial medio corregido.	95
<b>Figura 29</b>	Diferencia máxima segmentaria en los tiempos y desviación estándar del tiempo al pico de desplazamiento radial.	96
<b>Figura 30</b>	<i>Strain</i> circunferencial medio y tiempo medio al pico de <i>strain</i> circunferencial medio corregido.	97
<b>Figura 31</b>	Diferencia máxima segmentaria en los tiempos y desviación estándar del tiempo al pico de <i>strain</i> circunferencial.	98
<b>Figura 32</b>	<i>Strain</i> radial medio y tiempo medio al pico de <i>strain</i> radial medio corregido.	99
<b>Figura 33</b>	Diferencia máxima segmentaria en los tiempos y desviación estándar del tiempo al pico de <i>strain</i> radial.	100
<b>Figura 34</b>	Curvas ROC de las variables predictivas primarias frente a mal pronóstico clínico	102



<b>Figura 35</b>	Curvas ROC de las variables morfológicas y de función ventricular frente a mal pronóstico clínico.	103
<b>Figura 36</b>	Curva ROC del modelo predictivo de mal pronóstico clínico.	105
<b>Figura 37</b>	Curvas de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de mal pronóstico clínico.	106
<b>Figura 38</b>	Curva de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de mal pronóstico clínico expresado en función del <i>score</i> o probabilidad estimada	106
<b>Figura 39</b>	Valores obtenidos en el <i>score</i> predictivo de mal pronóstico clínico.	108
<b>Figura 40</b>	Diagramas de dispersión de los valores de <i>strain</i> circunferencial de ventrículo izquierdo frente a la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y ventrículo derecho.	111
<b>Figura 41</b>	Diagramas de dispersión de los valores de fracción de eyección de los ventrículos izquierdo y derecho, y de los volúmenes telesistólicos indexados de los ventrículos izquierdo y derecho, respectivamente.	113



## ÍNDICE DE TABLAS

		<b>pag</b>
<b>Tabla I</b>	Variables demográficas y clase funcional.	86
<b>Tabla II</b>	Variables electrocardiográficas en el momento de la resonancia magnética cardiaca.	87
<b>Tabla III</b>	Variables morfológicas y de función ventricular obtenidas mediante resonancia magnética cardiaca.	88
<b>Tabla IV</b>	Variables de desplazamiento radial segmentarias.	89
<b>Tabla V</b>	Variables de <i>strain</i> circunferencial segmentario.	91
<b>Tabla VI</b>	Variables de <i>strain</i> radial segmentario.	93
<b>Tabla VII</b>	Variables de desplazamiento radial globales.	96
<b>Tabla VIII</b>	Variables de <i>strain</i> circunferencial globales.	98
<b>Tabla IX</b>	Variables de <i>strain</i> radial globales.	100
<b>Tabla X</b>	Modelo predictivo multivariante: índices asociados a mortalidad / taquicardia ventricular.	104
<b>Tabla XI</b>	Correlación entre las variables de sincronía ventricular izquierda global y la función ventricular izquierda y derecha.	110
<b>Tabla XII</b>	Análisis de regresión lineal entre la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y ventrículo derecho, y las variables de sincronía predictivas globales.	111
<b>Tabla XIII</b>	Correlación entre las variables de volumétricas y de función ventricular izquierda y derecha.	112
<b>Tabla XIV</b>	Análisis de regresión lineal entre la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y ventrículo derecho, y las variables de sincronía globales y volumétricas.	113
<b>Tabla XV</b>	Correlación entre las variables de sincronía globales (predictivas primarias) con el intervalo QRS.	115
<b>Tabla XVI</b>	Correlación entre las variables de sincronía globales (predictivas primarias) con la fracción de regurgitación pulmonar.	116



## ABREVIATURAS

CSPAMM:	COMPLEMENTARY SPATIAL MODULATION OF MAGNETIZATION
D:	DESPLAZAMIENTO
DAI:	DEFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE
DMT:	DIFERENCIA SEGMENTARIA MÁXIMA EN LOS TIEMPOS
DVI:	DISINCRONÍA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO
DTI:	DOPPLER TISULAR
DS:	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EG:	ECHO DE GRADIENTE
FEVI:	FRACCIÓN DE EYECCIÓN DE VENTRÍCULO IZQUIERDO
FEVD:	FRACCIÓN DE EYECCIÓN DE VENTRÍCULO DERECHO
FR:	FRACCIÓN DE REGURGITACIÓN
HARP:	HARMONIC - PHASE
NYHA:	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION
MS:	MUERTE SÚBITA
PC:	CONTRASTE DE FASE
RMC:	RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA
RT3DE:	ECOCARDIOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL
SC:	<i>STRAIN</i> CIRCUNFERENCIAL

SR:	<i>STRAIN RADIAL</i>
SDI:	DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS TIEMPOS SEGMENTARIOS EN ALCANZAR EL VOLUMEN MÍNIMO
SE:	SPIN - ECHO
SPAMM:	<i>SPATIAL MODULATION OF MAGNETIZATION</i>
SSFP:	<i>STEADY STATE FREE PRECESSION</i>
ST:	<i>SPECKLE TRACKING</i>
STD - D:	DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS TIEMPOS SEGMENTARIOS AL PICO DE DESPLAZAMIENTO
STD – SC:	DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS TIEMPOS SEGMENTARIOS AL PICO DE <i>STRAIN</i> CIRCUNFERENCIAL
STD – SR:	DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS TIEMPOS SEGMENTARIOS AL PICO DE <i>STRAIN</i> RADIAL
TE:	TIEMPO DE ECHO
TDF:	TETRALOGÍA DE FALLOT
TR:	TIEMPO DE REPETICIÓN
VD:	VENTRÍCULO DERECHO
VI:	VENTRÍCULO IZQUIERDO
VTD:	VOLUMEN TELEDIASTÓLICO
VTS:	VOLUMEN TELESISTÓLICO
VVI:	VECTOR VELOCITY IMAGING

**NOTA:** para facilitar la lectura se ha decidido utilizar ciertos términos en inglés ya que son los habitualmente utilizados en la literatura profesional española. Dichos términos aparecen con tipología cursiva.





## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Doña Marta Ortega Molina se declara responsable de la recogida y uso de los datos que se presentan en este trabajo, así como de su veracidad y originalidad.

No existe ningún conflicto de interés por parte de la autora.



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Estructura anatómica y secuencia electromecánica del ventrículo izquierdo**

#### **1.1.1 Estructura y geometría ventricular**

Históricamente, la estructura del miocardio se ha descrito inicialmente como bandas musculares diferenciadas similares a las del músculo esquelético, con el eje largo de las mismas haciendo una espiral sobre las cavidades cardíacas.<sup>1,2</sup> De este concepto inicial se pasó a concebirla como una arquitectura más laminar, un sincitio complejo<sup>3</sup> y fue Torrent – Guasp<sup>4</sup> quien lo definió como una banda muscular continua espacialmente organizada en dos estructuras helicoidales diferenciadas. La mayoría de los trabajos con modelos computacionales describen la estructura miocárdica como un “continuo” transmural entre dos geometrías de fibras helicoidales, que desde una perspectiva apical va hacia la derecha en la región subendocárdica y hacia la izquierda en la región subepicárdica. (figura 1).

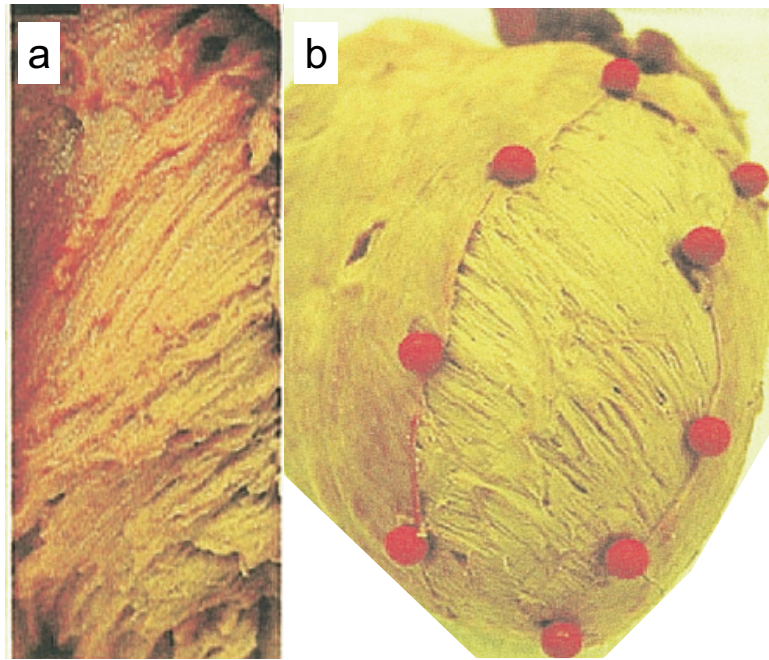


Figura 1: Estructura helicoidal de las fibras musculares del ventrículo izquierdo. Se visualiza la orientación de las fibras musculares cardíacas en el plano longitudinal y circunferencial en sentido horario o hacia la derecha en subendocardio (a), y en sentido antihorario o hacia la izquierda en subepicardio (b). *Modificado de Sengupta PP, et al.*<sup>6</sup>

Se concibe la geometría del ventrículo izquierdo como elipsoidal con su eje largo dirigido de ápex a base y sus ejes cortos como secciones de geometría circular;<sup>7</sup> sin embargo, los ejes cortos no son tan circulares porque la morfología de la pared anterior del ventrículo izquierdo es más plana y la estructura endocárdica es extremadamente irregular (debido en parte a la presencia de trabéculas y de los músculos papilares); existen, además, irregularidades en el grosor de la pared, con adelgazamiento hacia los segmentos apicales y engrosamiento en región posterolateral.<sup>8</sup>

Durante el ciclo cardíaco la pared del ventrículo izquierdo se acorta, se hace más gruesa y gira sobre su eje, movimiento que se cuantifica como “*strain*

regional” o deformación miocárdica y que se expresa como un porcentaje de su dimensión original;<sup>9</sup> así, en sentido radial habrá un engrosamiento de la pared (*strain* positivo), y en los sentidos circunferencial y longitudinal habrá un acortamiento (*strain* negativo). Además, el miocardio gira sobre su eje: rota sobre su eje largo (visualizado desde el ápex): la base gira en un sentido y el ápex en el contrario; al gradiente de rotación, o ángulo de rotación total sobre el eje longitudinal ventricular, se le denomina “*twist*” o torsión (torsión / cm).<sup>10</sup>

### **1.1.2 Secuencia eléctrica ventricular**

Células especializadas del miocardio constituyen el tejido de conducción por el que se propaga, de forma preferencial, el impulso eléctrico. El impulso de la aurículas se propaga a los ventrículos a través del nodo aurículoventricular y del sistema His – Purkinje; el haz de His, desde el ápex del triángulo de Koch, penetra el cuerpo fibroso central y se divide en sus ramas por encima de la cresta del septo muscular; la rama izquierda discurre por la vertiente izquierda del septo, ramificándose en dos ramas y en una red de ramificaciones llamada fibras / sistema de Purkinje. (figura 2).

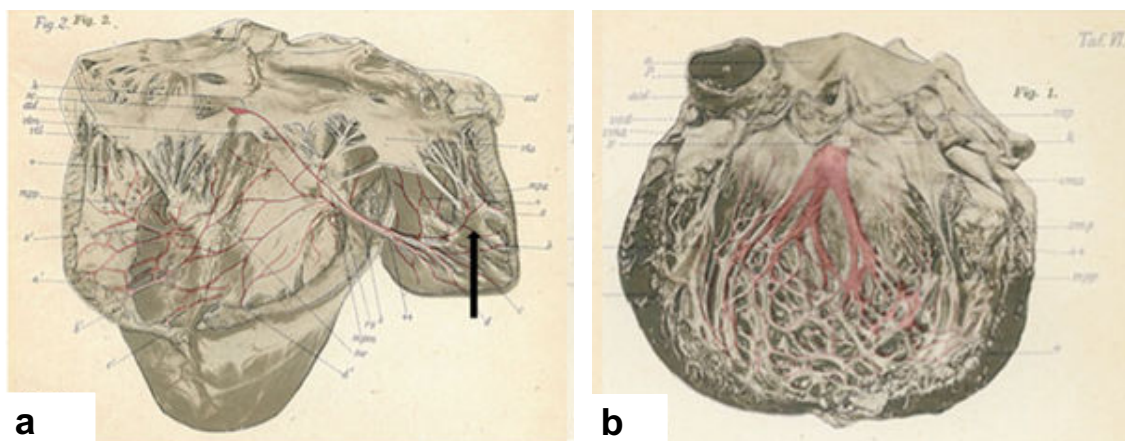


Figura 2: Localización anatómica del haz de His y sistema de Purkinje. A la izquierda (a), esquema que ilustra el ventrículo derecho y el haz de Hiz dando la rama derecha (en rojo) que se dirige al ápex del ventrículo derecho por la trabécula septomarginal. A la derecha (b), la rama izquierda (en rojo) en la vertiente izquierda del septo interventricular dando sus dos fascículos, uno dirigido hacia anterior y otro hacia posterior y la red de ramificaciones de Purkinje. *Ilustraciones históricas modificadas obtenidas de un monográfico histórico publicado por Sunao Tawara en 1906.*<sup>11</sup>

Las ramas del sistema His - Purkinje están aisladas eléctricamente del miocardio circundante en su trayecto desde el crux hasta el ápex y, son las porciones septal y anterior de la pared libre del endocardio apical del ventrículo izquierdo las que se activan más precozmente; después, la activación eléctrica pasa por el miocardio, desde el ápex a la base, sin que haya diferencias importantes entre el septo y la pared libre.<sup>12</sup> Por este motivo, la estimulación ventricular desde el ápex de ventrículo izquierdo ha demostrado ser la forma de estimulación que reproduce la secuencia de activación ventricular fisiológica de forma más aproximada.<sup>13</sup>

La representación electrocardiográfica de la activación ventricular (despolarización), es el complejo QRS; si esta activación es uniforme se genera, en el electrocardiograma, un intervalo QRS definido como “estrecho”. Los retrasos regionales en la activación ventricular pueden originar un gradiente

eléctrico - *mismatch* en la secuencia de activación, que puede llegar a ensanchar el intervalo QRS.

### 1.1.3 Secuencia mecánica ventricular

Se definen distintas fases consecutivas en la secuencia de contracción mecánica ventricular que dan lugar al ciclo cardiaco electromecánico (figura 3): (1) contracción isovolumétrica, (2) eyección, (3) relajación isovolumétrica, (4) diástole precoz y tardía.

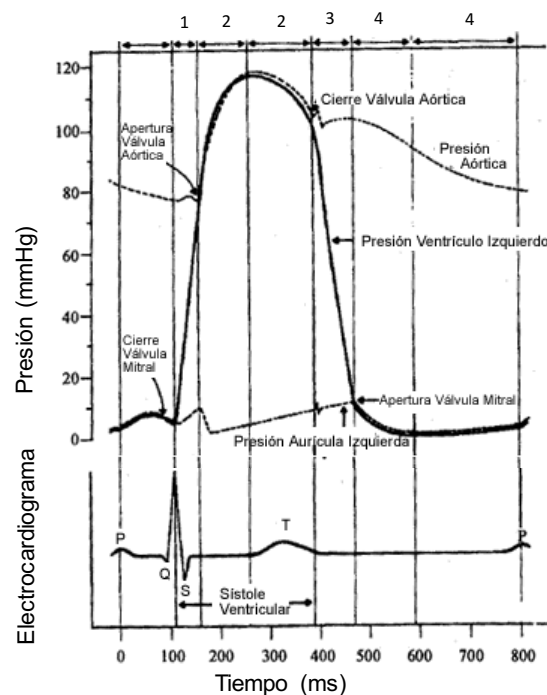


Figura 3: Ciclo cardiaco electromecánico. El ventrículo empieza a contraerse tras el inicio de la activación ventricular (inicio del QRS) aumentando la presión hasta que ésta excede la presión aórtica; fase de contracción isovolumétrica (1); se abre la válvula aórtica y se inicia la eyección (2); la presión en el ventrículo cae de nuevo hasta que disminuye por debajo de la aórtica, cerrándose dicha válvula coincidiendo con la repolarización ventricular e iniciándose a partir de aquí la relajación isovolumétrica (3); con la apertura de la válvula mitral la diástole ventricular (4).

#### 1.1.3.1 Contracción isovolumétrica

Durante esta fase se producen cambios en la geometría del ventrículo, con variaciones rápidas en las velocidades y *strain* regionales. Se produce una asincronía fisiológica en el *strain* entre endocardio y epicardio.<sup>14</sup> Así, se produce un acortamiento precoz de las fibras subendocárdicas de la pared anterior del ventrículo (fibras con orientación horaria, o hacia la derecha) junto con estiramiento de las fibras subepicárdicas de la misma región (fibras con orientación antihoraria, o hacia la izquierda); este estiramiento es lo que da origen a la rigidez miocárdica que caracteriza esta fase,<sup>15</sup> rigidez explicada por Torrent - Guasp por la existencia de “*the rigid external cylinder*” del loop epicárdico basal.<sup>5</sup> Tanto el acortamiento como el estiramiento son deformaciones recíprocas, necesarias para la mecánica isovolumétrica, y el acortamiento en una dirección se acompaña de estiramiento en la contraria; el estiramiento regional hace que se active, además, el mecanismo de Frank - Starling gracias al cual el músculo ajusta la fuerza y la duración del siguiente acortamiento en función del estiramiento previo.<sup>16</sup>

Debido al predominio de fuerzas de acortamiento en subendocardio anterior, y dado que estas fibras tienen disposición horaria (hacia la derecha al visualizarlas desde el ápex), en esta fase se produce una pequeña rotación horaria, que se expresa con valor negativo.

La activación eléctrica y el “*strain* regional” que ésta induce, se inicia de forma más precoz en el miocardio apical; los músculos papilares se activan pronto, pero a pesar de ello, y debido al aumento de presión intraventricular, se



estiran para inducir el cierre de la válvula mitral al final de esta fase coincidiendo con las presiones intraventriculares más elevadas.<sup>17</sup>

#### 1.1.3.2 Eyección

En esta fase se produce un acortamiento simultáneo de regiones subendocárdicas y subepicárdicas<sup>14</sup> con “*strains*” más elevados en las regiones subendocárdicas que en las subepicárdicas,<sup>18</sup> y con el *strain* circunferencial de mayor magnitud que el *strain* longitudinal.<sup>8</sup> El *strain* longitudinal es mayor y más precoz en el ápex, siguiendo el sentido de la activación eléctrica. El engrosamiento, o *strain* radial depende de la interacción entre las distintas capas musculares, siendo ésta mayor en las capas musculares del subendocardio apical.<sup>19</sup>

En cuanto a la rotación, en esta fase se revierte el sentido de la misma; pasa a ser antihoraria (positiva), siguiendo la orientación de las fibras musculares subepicárdicas en el ápex y, horaria (negativa) en la base, lo que conduce a un *twist* o ángulo de torsión global que se debe al gradiente de dicha torsión entre el ápex y la base.<sup>20</sup>

#### 1.1.3.3 Relajación isovolumétrica

En esta fase se produce también una asincronía fisiológica, debida a la presencia tanto de un gradiente entre el ápex y la base, como de otro transmural.

En el ápex se produce un acortamiento de las fibras subepicárdicas, y un estiramiento de las fibras subendocárdicas.

En la base se produce un acortamiento de las fibras subendocárdicas y un estiramiento de las fibras subepicárdicas de la misma zona.<sup>18</sup>

La geometría del ventrículo izquierdo en esta fase sigue los cambios de endocardio, por lo que se produce un aumento de la cavidad ventricular apical, sin que haya cambios en el volumen global ventricular.<sup>21</sup> El acortamiento de las fibras en el subepicardio puede sobrepasar en tiempo el momento del cierre de la válvula aórtica, para luego seguirse de un estiramiento hasta que entra la diástole. (figura 4).

En cuanto a la rotación, en esta fase de nuevo se revierte el sentido, pasando a predominar el sentido horario (negativo) en ápex.<sup>20</sup>

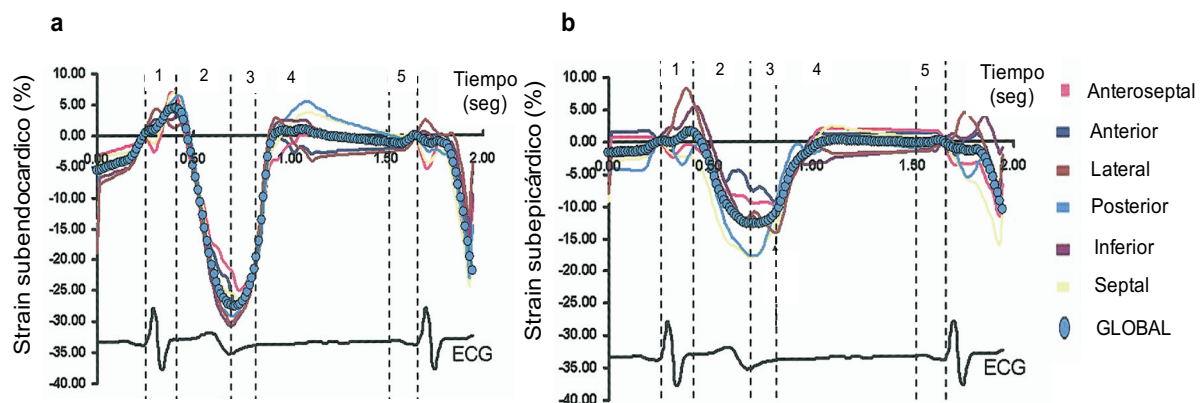


Figura 4: Diagrama que muestra el *strain* circunferencial en subendocardio (a) y subepicardio (b) ventricular a lo largo del ciclo cardiaco. 1: fase 1 de contracción isovolumétrica, 2: fase 2 de eyección, 3: fase 3 de relajación isovolumétrica, 4: fase 4 de diástole temprana, 5: fase 5 de diástole tardía. Se observa como el *strain* es mayor en subendocardio que en subepicardio. En fase 3 (relajación isovolumétrica) y en la fase 4 hay un estiramiento (alargamiento) global mayor en endocardio. *Ilustración modificada de Sengupta PP, et al.*<sup>6</sup>

## **1.2 Técnicas ecocardiográficas de evaluación de la contractilidad segmentaria**

Se han introducido múltiples técnicas ecocardiográficas para determinar la sincronía ventricular izquierda y la contractilidad ventricular segmentaria, con los objetivos de estudiar la sincronía mecánica ventricular, identificar respondedores y optimizar mejor la selección de candidatos para la terapia eléctrica de resincronización cardíaca.<sup>22</sup>

Entre las técnicas iniciales para evaluar la sincronía ventricular izquierda estaba la medida de la diferencia de tiempo desde la máxima excursión septal frente a la lateral, realizada en modo M.<sup>23</sup> Inicialmente la técnica de Doppler tisular (DTI) era la preferida, porque evalúa el tiempo desde el inicio del QRS hasta la velocidad máxima del tejido, en sístole, para cada segmento ventricular, en sentido longitudinal; pero tiene limitaciones: su interferencia con ruido, el movimiento de los segmentos contiguos, el ángulo y el plano, la calidad de la imagen y la imposibilidad de discriminar el movimiento pasivo del activo.<sup>24,25</sup> Estas técnicas han sido superadas, por la falta de correlación entre ellas,<sup>25</sup> y por la limitación clínica para detectar respondedores de la terapia de resincronización cardíaca.<sup>26</sup>

La ecocardiografía tridimensional (RT3DE), permite la medida del tiempo desde el inicio del QRS al mínimo volumen ventricular izquierdo en telesístole. Esta técnica, además de identificar retrasos mecánicos no visualizados correctamente en 2D o por DTI, podía obtener información sobre la mecánica radial y la circunferencial, que se escapaba de la evaluación con DTI;<sup>24</sup> la RT3DE permite seguir los cambios del volumen de cada segmento y, así, calcular un

índice promedio global (SDI) que se define como la desviación estándar de los tiempos segmentarios para alcanzar el volumen mínimo. A mayor dispersión de estos tiempos segmentarios, mayor SDI y mayor disincronía ventricular.<sup>27</sup>

Dicha técnica ha demostrado ser mejor que el DTI detectando los puntos óptimos para el implante del electrodo ventricular izquierdo en la terapia de resincronización cardiaca y para la detección de respondedores a la misma.<sup>28</sup> Además tiene muy buena correlación intra e interobservador y alta reproducibilidad.<sup>29,30</sup> Entre sus limitaciones están: su dependencia en la calidad de imagen obtenida, baja resolución espacial y la baja resolución temporal con adquisición de imagen en varios latidos, la posible interferencia de la imagen si hubiere arritmias y su incapacidad de distinguir entre el movimiento pasivo y el activo.<sup>24</sup> Por otro lado, se han comprobado diferencias en los valores de SDI obtenidos con distintos software (TomTec® vs Qlab®),<sup>31,32</sup> siendo TomTec® el que parece mostrar mayor precisión para la detección de pacientes con respuesta a la terapia de resincronización cardiaca.<sup>32</sup>

### **1.2.1 Técnica ecocardiográfica de *Speckle Tracking***

La técnica de “Speckle tracking” (ST) fue desarrollada *por Friedman and Lysyansky* en el año 1991.<sup>33</sup> Se basa en trazar el movimiento de los puntos hiperecogénicos creados por el ultrasonido en el miocardio (*speckles*), y seguirlos en el tiempo y a lo largo del ciclo cardíaco. De esta forma se estudia la deformación del ventrículo izquierdo en el tiempo de forma multidireccional y ángulo - independiente.<sup>33</sup> El cambio en la posición de los *speckles* durante el ciclo cardíaco y con respecto a su posición original se emplea para calcular el *strain*.

A diferencia de las técnicas previamente expuestas, esta técnica posibilita diferenciar el movimiento activo (*strain*) del movimiento pasivo del músculo cardíaco.<sup>27</sup> Las imágenes ecocardiográficas sobre las que trabaja son en 2D (modo B), por lo que puede ser una limitación para el movimiento de los *speckles* fuera de plano.<sup>34</sup> Sin embargo, la valoración combinada del *strain* radial, circunferencial y longitudinal utilizando distintos planos ha demostrado predecir respuesta a la terapia de resincronización cardíaca.<sup>35,36</sup>

En la actualidad, se han desarrollado diferentes *software* que permiten realizar un análisis *speckle tracking* sobre imágenes 3D.<sup>37,38</sup> Se cuantifica el cambio en el área endocárdica a partir de la diferencia en el área de *strain*, y la diferencia segmentaria en los tiempos hasta el *strain* pico en telesístole.<sup>39</sup> Ya existen algunos estudios que demuestran un papel prometedor de esta técnica para la valoración de pacientes respondedores a la terapia de resincronización cardíaca,<sup>39,40</sup> aunque, para su uso generalizado en la práctica clínica todavía necesita desarrollo técnico y de investigación.<sup>41</sup>

Aunque la técnica ecocardiográfica de *speckle tracking* es la más robusta para evaluar la sincronía ventricular y seleccionar pacientes para la terapia de resincronización,<sup>27</sup> sigue teniendo limitaciones importantes por depender de la calidad de imagen y el ruido, y por la necesidad de una adecuada resolución temporal (60 - 100 frames / s): un menor número de frames / s resultaría en peor *tracking* o seguimiento de los *speckles*, y un número mayor de frames / s, en un mayor nivel de ruido.<sup>42</sup> Además, el análisis volumétrico es lento lo que limita el análisis de eventos que son rápidos, como la contracción y la relajación isovolumétrica.<sup>24,27</sup> Tampoco existen valores de referencia de normalidad

validados, y se ha demostrado que existen diferencias en las medidas obtenidas con distintas marcas de *software* comerciales.<sup>41</sup>

### 1.2.2 Técnica de *Vector Velocity Imaging* (VVI)

Se trata de una técnica validada en ecocardiografía 2D (modo B), que utiliza un algoritmo de *tracking* tisular para estimar la velocidad miocárdica; el algoritmo que emplea sigue unos puntos de referencia localizados en un contorno, mientras que la técnica de *speckle tracking* sigue marcadores acústicos seleccionados dentro de un área de interés. El grosor del área de interés puede incorporar en él al pericardio, y el reconocimiento de un contorno limita el efecto que pueda tener el grosor de la pared en el seguimiento o *tracking*.<sup>43</sup> La velocidad estimada se visualiza como un vector con su dirección, cuya amplitud es la magnitud de la velocidad y la dirección, la orientación o dirección del movimiento de ese punto.<sup>44</sup> Esta técnica, al igual que todas las que utilizan imágenes ecocardiográficas, requieren una calidad de imagen y resolución temporal adecuadas.<sup>45</sup>

### **1.3 Técnicas de resonancia magnética cardíaca**

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es una técnica que carece de las limitaciones de ventana como tiene la ecocardiografía, por lo que la hace una técnica útil e imprescindible en el diagnóstico de patología cardíaca en general. Es especialmente relevante en la valoración morfológica y funcional del ventrículo derecho en el seguimiento a largo plazo de pacientes intervenidos de cardiopatía congénita como la Tetralogía de Fallot (TdF).<sup>46</sup> Hoy en día es el estándar de referencia para evaluar la anatomía y función cardíaca al ser la técnica más exacta y reproducible.<sup>47,48</sup>

#### **1.3.1 Bases de la resonancia magnética cardíaca**

La resonancia magnética es un fenómeno por el cual los núcleos atómicos son capaces de absorber selectivamente la energía de las ondas de radiofrecuencia, con frecuencia similar a la frecuencia de resonancia, al ser sometidos a un campo magnético. Una vez absorbida esta energía, ésta se devuelve nuevamente al medio en forma de ondas electromagnéticas: fenómeno de relajación. La relajación libera una energía que produce una señal que se procesa de forma compleja dando la imagen de resonancia magnética. Este procesado complejo de señal está basado en el análisis de Fourier. La imagen se basa en las propiedades magnéticas del núcleo de hidrógeno que forman parte de las moléculas de agua y grasa, muy abundantes en el ser humano. Las ondas de radiofrecuencia que se emplean son de baja energía.

### 1.3.2 Sincronismo cardíaco y respiratorio en resonancia magnética

#### 1.3.2.1 Sincronismo cardíaco

En RMC es esencial hacer un sincronismo con el electrocardiograma para que la adquisición de las imágenes esté sincronizada con las ondas R del registro, minimizar así los artefactos debidos al propio movimiento del corazón y conseguir que las imágenes queden nítidas. Para adquirir una imagen de RMC sin afectarse por el movimiento del corazón, se tendría que adquirir en escasos milisegundos, lo que a su vez reduce también la calidad de imagen. Las imágenes de RMC se adquieren en varios latidos cardiacos, sincronizando el pulso y por lo tanto la adquisición de la señal a un punto en el tiempo en el ciclo cardiaco.<sup>49</sup> Existen *software* informáticos diseñados para detectar la onda R, sincronizar el pulso y realizar la adquisición de forma coordinada. (Figura 5).

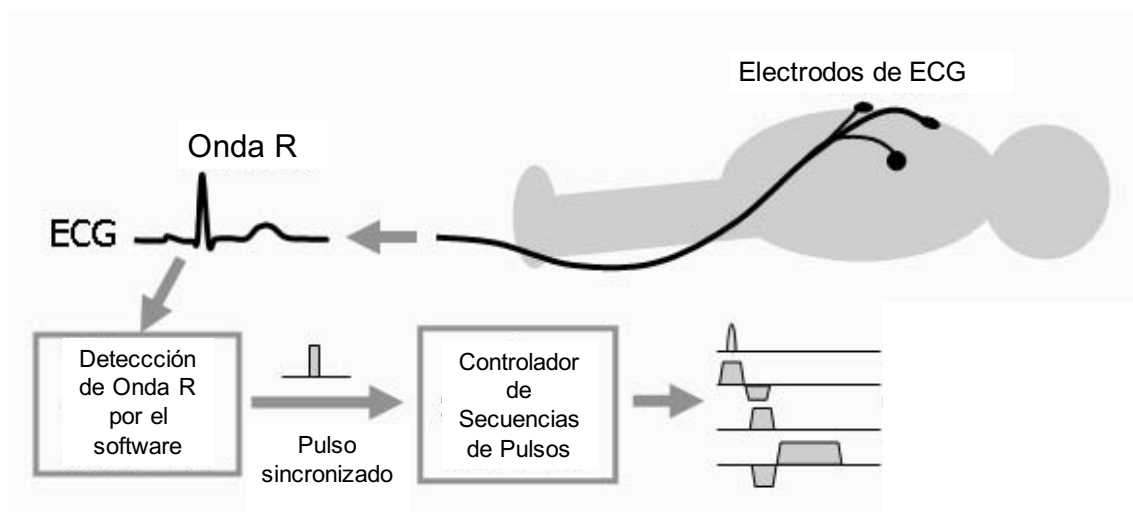


Figura 5: Técnica de sincronismo cardíaco. El equipo detecta la onda R sincroniza un pulso que pone en marcha el controlador de secuencias para así, repetir con cada ciclo cardíaco la misma secuencia de pulsos y adquisiciones de señal. *Ilustración modificada de Ridgway, et al.*<sup>49</sup>



El sincronismo puede ser prospectivo o retrospectivo. Con el prospectivo, la adquisición de la imagen se realiza en múltiples ciclos cardíacos pero sólo un segmento del espacio K es adquirido tras un determinado retraso desde la onda R.<sup>49</sup> Con el retrospectivo, la adquisición es continua y es a posteriori cuando se procesa y se “coloca” cada imagen en su correspondiente tiempo.<sup>50</sup> (figura 6).

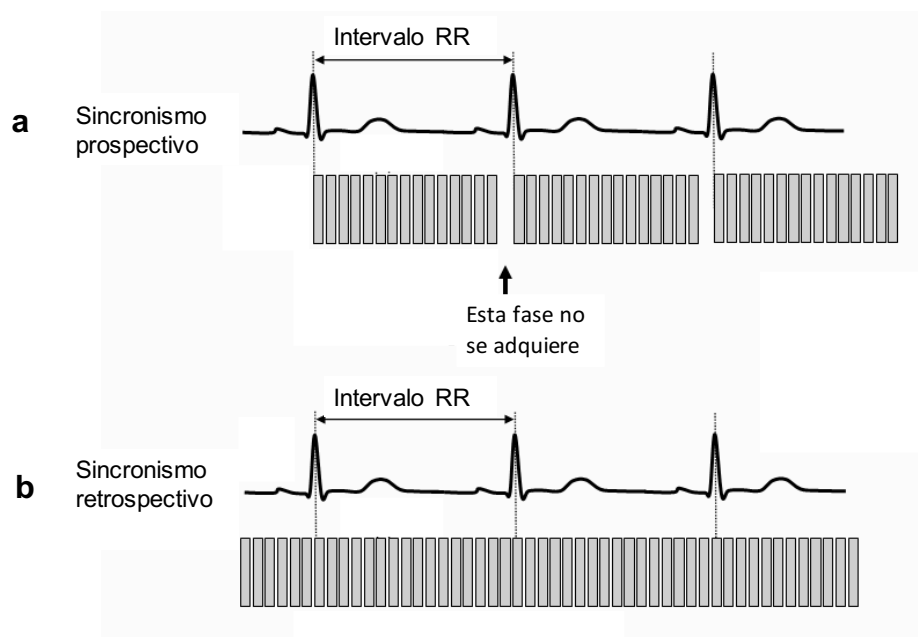


Figura 6: Tipos de sincronismo cardíaco en resonancia magnética cardíaca. Se adquieren datos en múltiples puntos del ciclo cardíaco (fases cardíacas). En el sincronismo prospectivo (a), se inicia la adquisición predeterminada de fases tras la onda R sin completar la totalidad del ciclo cardíaco para permitir así la detección de la siguiente onda R. En el sincronismo retrospectivo (b), la adquisición es continua adquiriendo las fases cardíacas en la totalidad del ciclo cardíaco. Cada fase adquirida queda registrada con su posición temporal con respecto a la onda R, y es a posteriori cuando quedan las fases ordenadas temporalmente. *Ilustración modificada de Ridgway et al.*<sup>49</sup>

El sincronismo prospectivo utiliza el 80% del ciclo cardíaco y el retrospectivo el 100% y se suele utilizar con secuencias más rápidas. El número de fases se calcula automáticamente para llenar la ventana de adquisición.

El problema de la señal electrocardiográfica es que en ocasiones puede no visualizarse adecuadamente por interferencia con los componentes de la RMC (efecto magneto – hidrodinámico) o por distintos problemas en relación con el mal contacto o colocación los electrodos a demasiada distancia del corazón.<sup>45</sup> Para minimizar el efecto magneto – hidrodinámico se pueden utilizar secuencias SENSE que se centran en la sensibilidad del QRS sin tener en cuenta la onda T y P (vector cardiograma). La onda de pulso del pulsioxímetro puede suplir un mal registro electrocardiográfico en casos concretos.<sup>60</sup>

Por otro lado, si el paciente tiene arritmias, el equipo puede rechazar automáticamente las adquisiciones obtenidas en ciclos excesivamente largos o cortos. Si el paciente tiene muchos latidos arrítmicos no se puede hacer correctamente el sincronismo y una opción podría ser hacer las adquisiciones en “tiempo real”.

#### 1.3.2.2 Sincronismo respiratorio

Para minimizar los artefactos e interferencias del movimiento respiratorio lo más sencillo es realizar los estudios en apnea con secuencias rápidas de 15 segundos. También se pueden utilizar secuencias con sincronización respiratoria, PEAR (*Phase – Encoding Artifact Reduction*) haciendo las adquisiciones con un *gating* respiratorio, pero el paciente debe estar adecuadamente instruído y esto puede ser complicado en pacientes pediátricos.

### 1.3.3 Planos cardíacos de adquisición de señal en resonancia magnética cardíaca

La orientación del corazón en el tórax condiciona la RMC ya que su eje intrínseco es distinto a los ortogonales del resto del cuerpo. Los planos ortogonales habituales sirven para valorar el situs, masas extracardíacas y patología pericárdica. (figura 7). Los planos cardíacos en RMC son similares a los de otras modalidades de imagen cardíaca como la ecocardiografía. Para localizar el corazón y sus estructuras, y debido a la gran variabilidad en su disposición dentro de tórax entre pacientes, más en pacientes con cardiopatía congénita, se emplea una secuencia *single - shot*, en apnea y en espiración para obtener localizadores multiplanares y planificar posteriormente los planos cardíacos más específicos y adaptados a cada caso.<sup>51</sup>

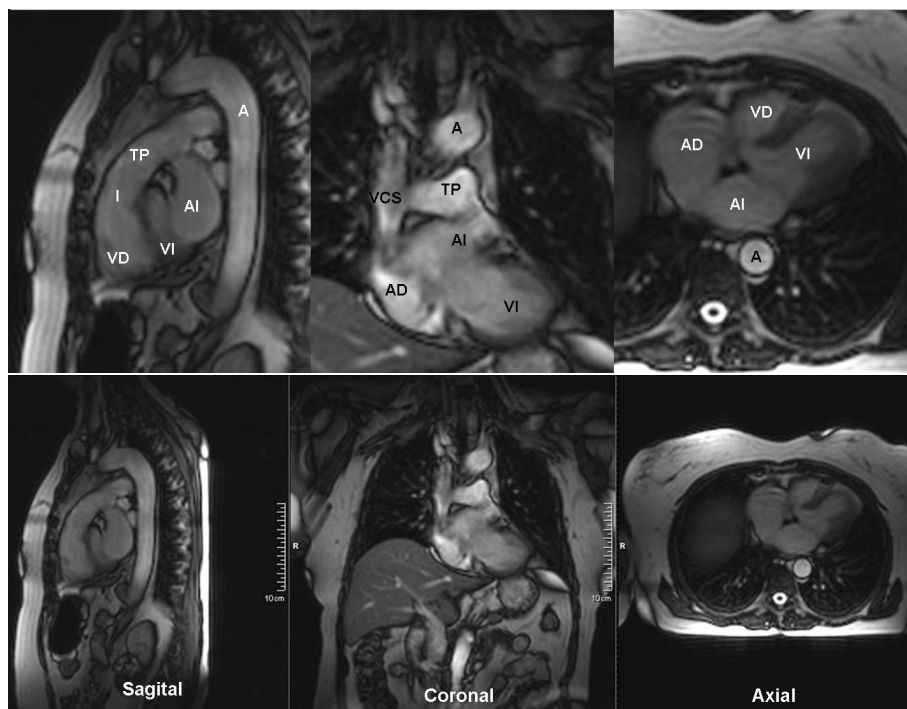


Figura 7: Localizadores con secuencias rápidas de baja resolución espacial (*single - shot*). VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha. A: aorta. TP: tronco de la arteria pulmonar, VCS: vena cava superior. I: infundíbulo. Ilustración modificada de Hernández C, et al.<sup>50</sup>

El localizador dos cámaras se obtiene a partir de imágenes paralelas al tabique interventricular y que pasen por el centro de la válvula mitral. (figura 8).

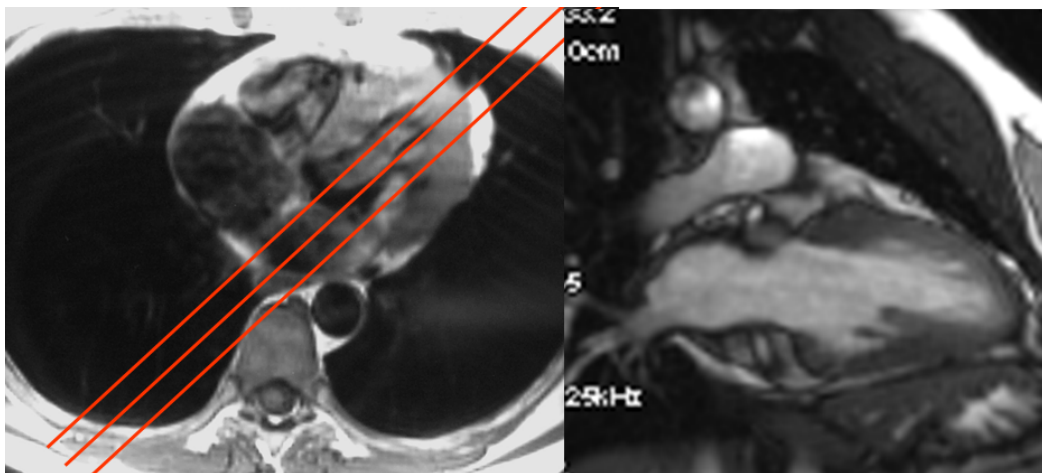


Figura 8: Localizador eje largo, dos cámaras.

Con el localizador dos cámaras y un corte transversal a nivel medio - ventricular se obtiene el localizador eje corto. (figura 9).

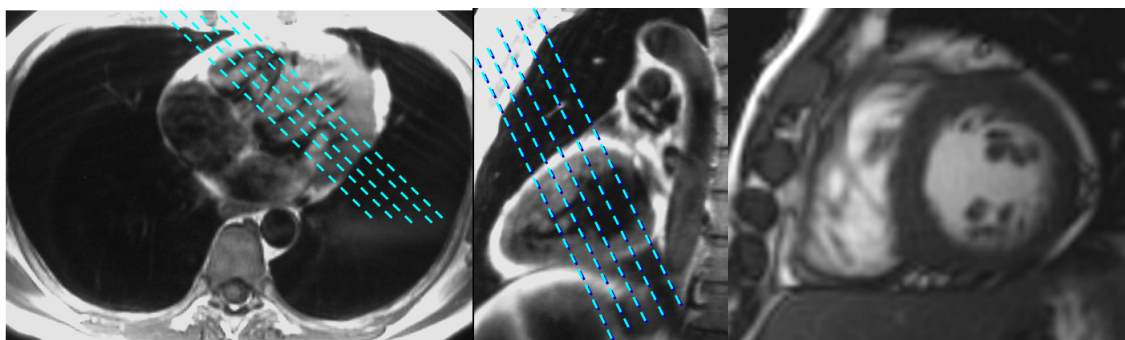


Figura 9: Localizador eje corto.

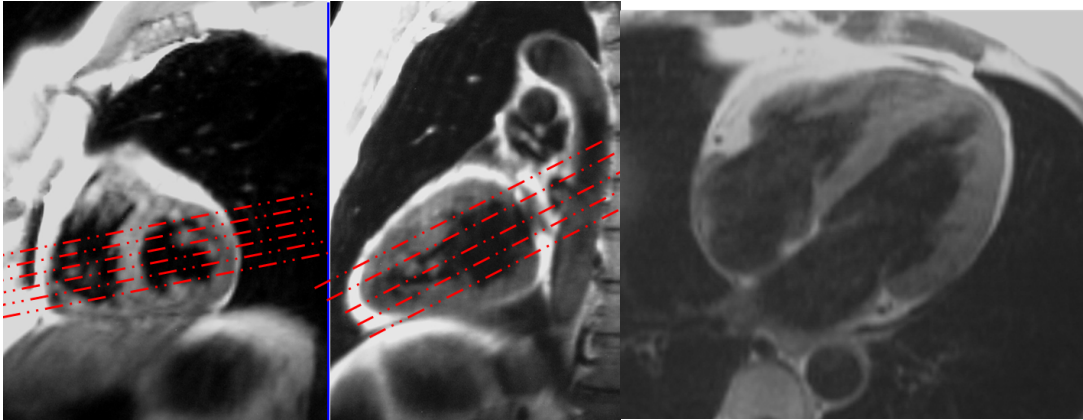


Figura 10: Localizador cuatro cámaras.

El localizador cuatro cámaras se obtiene a partir del eje corto con cortes perpendiculares al septo y el dos cámaras, paralelos al eje largo ventricular. (figura 10). El localizador tres cámaras, también llamado bivalvular, se obtiene a partir del eje longitudinal del ventrículo izquierdo y perpendicular a la salida del ventrículo izquierdo en eje corto, mostrando el tracto de salida de ventrículo izquierdo.<sup>51</sup> (figura 11).

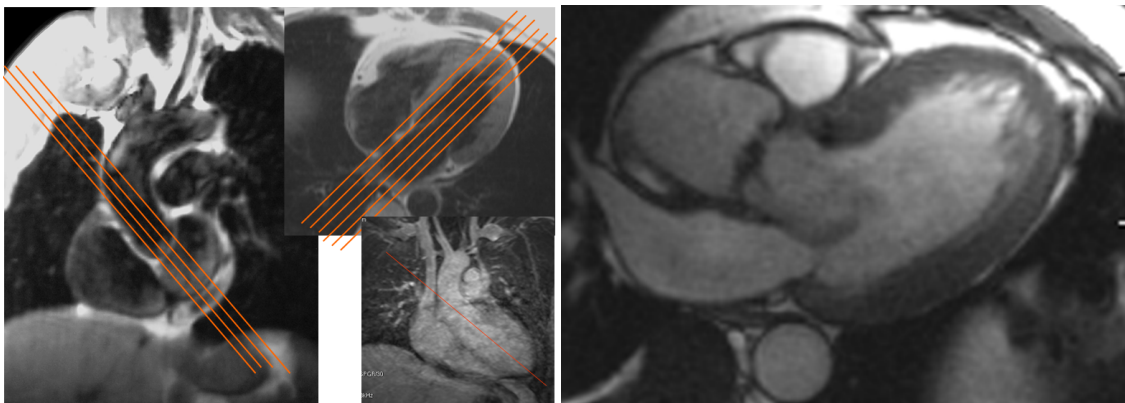


Figura 11: Localizador tres cámaras. Se obtiene a partir de localizador 4 cámaras, planificando la secuencia con cortes perpendiculares al tabique y paralelos a la salida de aorta ascendente.<sup>30</sup>

En el plano cuatro cámaras se visualizan las cuatro cavidades, la pared septal y lateral de ventrículo izquierdo, la pared lateral de ventrículo derecho, el

ápex y las válvulas auriculo - ventriculares. En el plano dos cámaras (eje largo) se visualiza el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda y se emplea para el estudio de las cavidades cardíacas y su relación con estructuras anteroposteriores y superoinferiores, la válvula mitral y el ápex. En el plano tres cámaras se visualiza el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la porción anterior del tabique interventricular. Se utiliza para valorar la función de la válvula aórtica y mitral. En el eje corto se observa el ventrículo izquierdo y el derecho en corte transversal y es el plano empleado para cuantificar la función ventricular y volúmenes cardíacos, así como para valorar la contractilidad regional.<sup>51</sup>

#### 1.3.4 Secuencias habituales de evaluación de la función ventricular

Tanto las secuencias *spin - echo* (SE) y las secuencias echo de gradiente (EG) en modo cine proporcionan la información morfológica básica.<sup>52</sup> Las secuencias SE son particularmente útiles para el estudio morfológico intracardíaco, de miocardiopatías y de masas. Las de secuencias EG son especialmente útiles para evaluar estructuras valvulares, shunts, flujos y para hacer cálculo volumétrico y funcional ventricular.<sup>45</sup>

En las secuencias SE se emplean dos pulsos de radiofrecuencia para generar la señal y la imagen. Se caracterizan por ser secuencias de sangre negra, donde la sangre presenta baja señal, siendo hipointensa con respecto al miocardio sano. Existen distintas secuencias de pulso que permiten la mayor supresión de señal de la sangre en movimiento, como las secuencias de doble inversión - recuperación.

En las secuencias EG en modo cine (precesión libre en estado estacionario - *steady state free precession* - SSFP),<sup>53</sup> la imagen obtenida es complementaria a la de SE. Se caracterizan por ser secuencias de sangre blanca, donde la sangre es hiperintensa frente al miocardio sano. Con esta secuencia se valoran mejor los flujos, pero el tejido blando tiene menos contraste (figura 12).<sup>45</sup> Las secuencias EG son las preferidas para estudiar el corazón en movimiento y analizar la contractilidad miocárdica.<sup>53</sup>

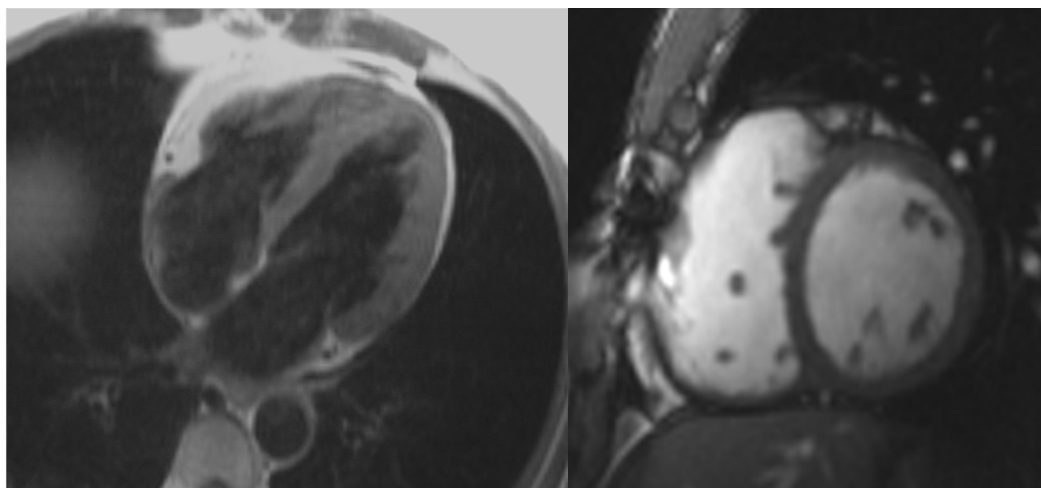


Figura 12: Imágenes de secuencias en sangre negra spin – echo (SE) y de secuencias echo – gradiente (EG) en sangre blanca en un paciente con Tetralogía de Fallot corregida. Imagen de SE en cuatro cámaras (izquierda). Imagen de secuencia EG en eje corto (derecha).

La incorporación de la angio - RM con contraste intravenoso de gadolinio ha facilitado la visualización de estructuras vasculares extracardiacas.<sup>54</sup> Las secuencias de realce tardío permiten la detección de zonas de inflamación y de fibrosis y necrosis asociadas a infarto o cicatriz quirúrgica.<sup>55</sup> La secuencia de realce tardío así como otras secuencias dirigidas al estudio de otras propiedades del tejido se escapan del objetivo de la presente tesis.<sup>46</sup>

#### 1.3.4.1 Secuencias de sangre blanca en modo cine (*Steady State Free Precession* - SSFP)

Se trata de un tipo de secuencia echo - gradiente (EG) empleada para la valoración funcional del miocardio ventricular. Se prefiere a otras secuencias por tener mayor resolución temporo - espacial, mayor relación señal / ruido y mejor contraste entre la sangre y el miocardio.<sup>50,56</sup>



Esta técnica se dio a conocer por primera vez en 1958 por Carr et al,<sup>57</sup> describiéndola como una secuencia de trenes rápidos de radiofrecuencia intercalados por periodos de precesión libre.<sup>58</sup> Esta técnica se basa en utilizar la magnetización transversal residual obtenida de excitaciones repetidas con pulsos de radiofrecuencia previos. El tiempo de repetición (TR) es muy corto, por lo que al final de cada TR parte de la magnetización transversal permanece antes del nuevo pulso de radiofrecuencia.

Aunque la secuencia que emplea es rápida y el tiempo de adquisición corto, no permiten trabajar en tiempo real. Se debe hacer la adquisición cine en los planos estándares (cuatro cámaras, dos cámaras, tres cámaras y eje corto), para que sea reproducible.<sup>51</sup> Se obtiene información segmentada que se trabaja a partir de varios ciclos cardíacos (6 - 8 ciclos) para una resolución temporal de 20 - 30 fases por ciclo.

#### 1.3.4.2 Secuencias echo - gradiente cine en tiempo real

Las secuencias cine pulsadas tienen un parámetro clave que es el número de líneas del espacio K adquiridas por cada fase. A este parámetro se le denomina factor turbo. Cuando el factor turbo aumenta el tiempo de adquisición se acorta pero incrementa el tiempo entre fases. Esto reduce el número de fases en el ciclo cardíaco con la consecuente limitación en la resolución temporal de la imagen adquirida.<sup>49</sup> Las secuencias en tiempo real se consiguen con un factor turbo muy elevado, de forma que toda la adquisición se completa en una única fase y en un único ciclo cardíaco (*single – shot acquisition*), y debido a ello no

precisan de sincronismo cardíaco.<sup>59</sup> La gran desventaja de esta técnica es su baja resolución espacial.<sup>49</sup>

#### 1.3.4.3 Secuencias de contraste de fase (*Phase contrast, PC*)

Son las secuencias empleadas para la medida cuantitativa de velocidades y flujos (vasos sanguíneos, válvulas, etc).<sup>46</sup> Estas secuencias se basan en la aplicación de un gradiente magnético bipolar (dos componentes iguales pero de polaridad opuesta) sobre el campo magnético basal. Tras su aplicación, el tejido estacionario vuelve a su estado inicial, mientras que el tejido en movimiento no. Los protones en movimiento acumulan un cambio de fase proporcional a la velocidad en la que se mueven y en la dirección del gradiente aplicado. (figura 13).

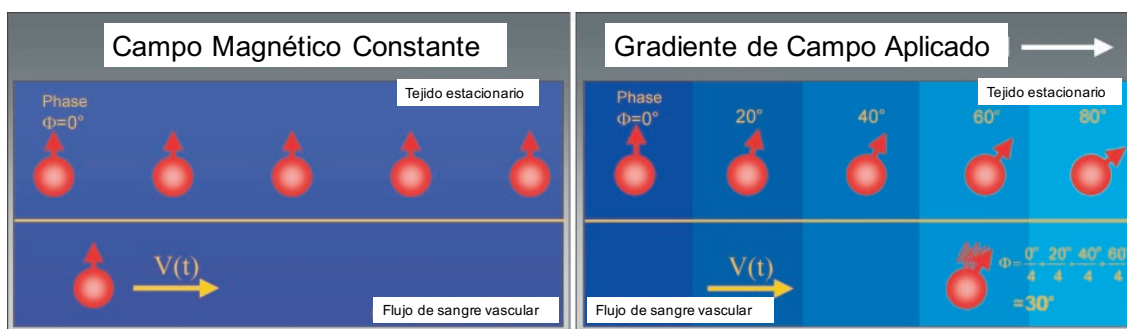


Figura 13: Diagrama que muestra cómo los spins se mueven en un campo magnético externo adquieren una diferencia en su rotación (fase) cuando están en movimiento (derecha), mientras que si no se mueve no (izquierda). La diferencia de fase es proporcional a la velocidad de movimiento del spin. T: tiempo. V: velocidad.  $\phi$ : diferencia de fase. *Ilustración modificada de Lotz J, et al.*<sup>60</sup>

Estas diferencias de fase se traducen en diferencias de intensidad de señal. Así, a mayor velocidad mayor cambio de fase e intensidad de señal.<sup>60</sup>

Aprovechando este fenómeno se construye un mapa de velocidades asignando cada valor de intensidad de la señal a cada vóxel de imagen en función del cambio de fase producido al final de la secuencia. La intensidad de la señal del vóxel refleja la velocidad a la que atraviesa la sangre del vóxel.<sup>60</sup> Las imágenes de fase son un combinado de píxeles en tonos de gris. Sobre ellas se dibuja el área de interés y de forma semiautomática se obtiene el área del vaso, velocidad máxima, flujo y volumen latido. Todas estas medidas instantáneas obtenidas a lo largo del ciclo cardíaco trazan una curva del flujo y su integral el volumen de flujo.<sup>46</sup> (figura 14).

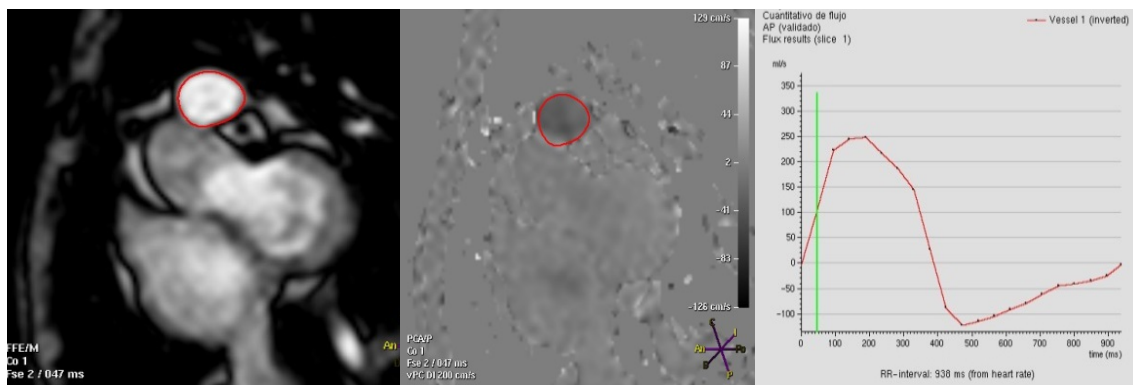


Figura 14: Secuencia de contraste de fase (PC) en paciente con TdF. A la izquierda imagen de magnitud en donde se observa el plano anatómico donde se adquiere la secuencia con el vaso o región de interés (circunferencia en rojo) en corte perpendicular al plano adquirido (arteria pulmonar). En el centro, imagen de fase con registro de píxeles de diferente escala de grises dependiendo de la velocidad registrada. En la derecha se muestra la curva de flujo / tiempo, mostrando la insuficiencia pulmonar de este paciente, por debajo de la línea de base.

Con los datos de velocidad se puede calcular el gradiente de presión ( $\Delta P$ ) entre dos cámaras o dos zonas de un vaso, utilizando la ecuación de Bernoulli simplificada, similar a la utilizada en ecocardiografía.

### Ecuación de Bernouilli:

$$\Delta P = 4 (V_{\max})^2$$

$\Delta P$ : Gradiente de presión (mmHg);  $V_{\max}$ : Velocidad máxima (m/seg)

Las proyecciones longitudinales al vaso o dirección de flujo sirven para realizar valoraciones cualitativas, mientras que los cálculos volumétricos cuantitativos se realizan con proyecciones transversales al eje del vaso o flujo a estudiar.<sup>46</sup> Es habitual utilizar estas medidas cuantitativas para el cálculo de flujos, estenosis e insuficiencias valvulares y cortocircuitos ( $Q_p / Q_s$ ). Según la patología, estas medidas se realizan en distinto sitio. En los pacientes con TdF es habitual realizarlas en tronco pulmonar, aproximadamente 1 cm por encima de la válvula pulmonar para la medición de la insuficiencia valvular pulmonar y la cuantificación de la fracción de regurgitación.<sup>60</sup>

Para obtener buenos resultados con las medidas, el rango de velocidades debe ajustarse (*velocity encoding*) a la patología de estudio, para evitar el fenómeno de *aliasing* si el rango es alto o el ruido excesivo si el rango es bajo.<sup>60</sup>

Este tipo de secuencia además de sincronismo respiratorio o apnea debe tener sincronismo con el ciclo cardíaco, bien con la onda R del registro electrocardiográfico o bien con el vector cardiograma calculado por el equipo. En el sincronismo prospectivo la adquisición de la señal se inicia con el *trigger*, mientras que en el sincronismo retrospectivo la adquisición de la señal es continua a partir de un registro electrocardiográfico previo y ciclo cardíaco promedio. Esta técnica ha demostrado ser superior que la ecocardiografía para la valoración de flujos y gradientes en pacientes con / sin cardiopatía congénita.<sup>61</sup>

### 1.3.5 Estudio de contractilidad segmentaria por resonancia magnética cardiaca

El análisis cuantitativo de la contractilidad segmentaria y el *strain* miocárdico requiere imágenes de RMC de alta calidad. Las imágenes deben tener suficientes píxels, y suficiente resolución temporal para que se pueda cubrir la totalidad del movimiento miocárdico durante el ciclo cardíaco (2,5 - 10 cm / s), y así permitir la valoración de los patrones de contracción. Para ello, el tiempo de resolución estimado debe ser, idealmente, de 15 - 30 ms.<sup>62</sup>

Por otro lado, se debe evitar la contaminación de la imagen con movimientos ajenos al miocárdico, como son los movimientos respiratorios o el movimiento de la sangre dentro de las cavidades cardíacas. La técnica más sencilla sería realizar las adquisiciones en apnea (en 15 - 20 s).

#### 1.3.5.1 *Tagged* resonancia magnética cardiaca

Es una de las primeras técnicas que se emplearon para cuantificar la contractilidad regional del miocardio. El primer protocolo de *tagged* resonancia magnética empleó *taggs* radiales seguidas de imágenes SE en eje corto para seguir los puntos de intersección de las líneas (*taggs*) con el borde endocárdico y epicárdico con el movimiento miocárdico a lo largo del ciclo cardíaco.<sup>64</sup> Posteriormente Bolster et al,<sup>69</sup> modularon la intensidad de los *taggs* de forma que se visualizaban como líneas de puntos, permitiendo el seguimiento de puntos intramiocárdicos. (figura 15).

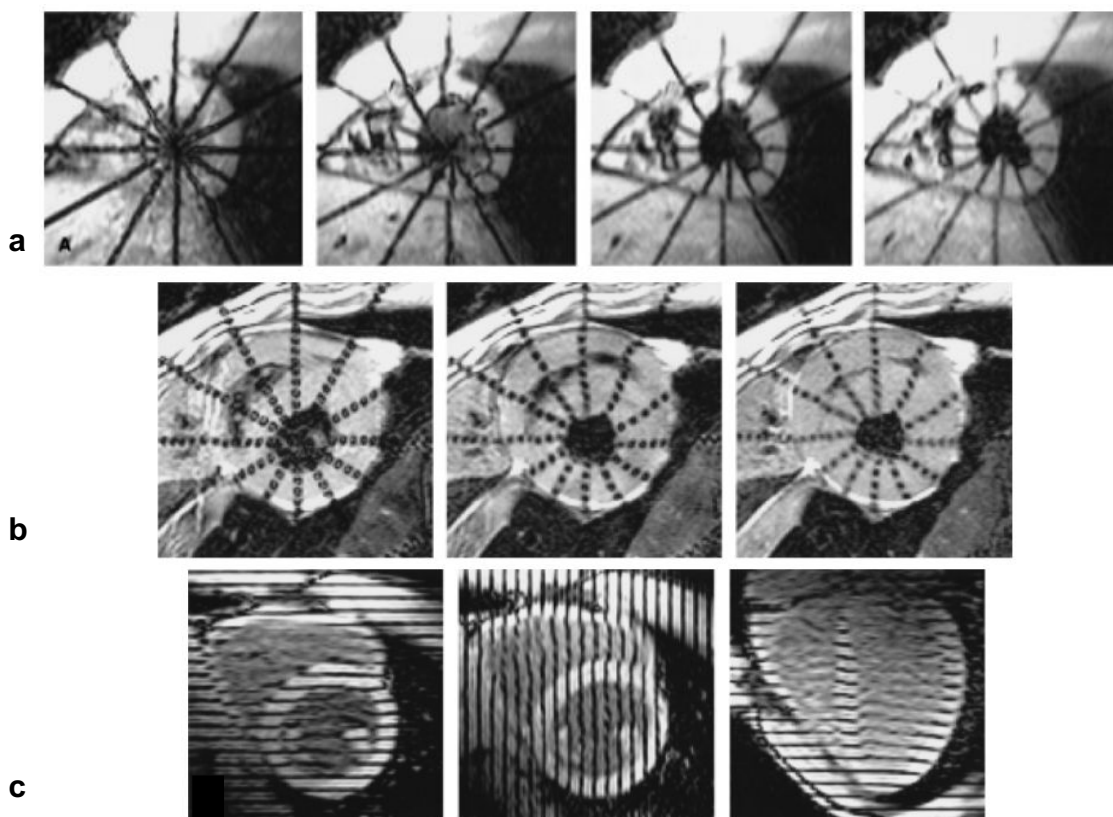


Figura 15: *Tagged* resonancia magnética cardíaca. Técnica inicial. (a) Imágenes en eje corto del mismo plano a los 15, 90, 165 y 240 ms del inicio de la secuencia. Se inducen 6 líneas con orientación radial y centradas sobre el eje largo del ventrículo izquierdo. Se siguen los puntos de intersección con endocardio y epicardio. (b) Imágenes en eje corto en sístole temprana, media y tardía. 6 líneas de puntos permiten valorar el aumento del grosor del miocardio sin que haya una definición nítida del endocardio ni epicardio. (c) Imágenes en eje corto con *taggs* perpendiculares mutuamente, y longitudinal con *taggs* paralelos a los ejes cortos. *Ilustración modificada de Moore CC, et al.*<sup>64</sup>

Axel y Dougherty<sup>70</sup> describieron el SPAMM (*spatial modulation of magnetization*) que permitió la generación rápida de dos planos ortogonales de multiples líneas de saturación *taggs* paralelos y simultáneos. La limitación de todas ellas, que las líneas de rejilla y los *taggs* se difuminan rápidamente y no se detectan con nitidez al final de la sístole. Las limitaciones de SPAMM incluyen: la falta de compensación del movimiento perpendicular al plano, y que los *taggs* iniciales eran muy gruesos y poco definidos. Lo primero, se corrigió aplicando

modulación complementaria de magnetización (CSPAMM – *complementary spatial modulation of magnetization*), que consiste en aplicar sustracción de dos adquisiciones inversas. Lo segundo, cambió al mejorar la técnica con el aumento en el número de pulsos y con modificaciones del gradiente dando mayor densidad de *taggs* (ej. DANTE – con 32 pulsos de radiofrecuencia y gradiente continuo).<sup>71</sup>

La *tagged* RMC se basa en alterar las propiedades de la señal del tejido antes de la adquisición de la imagen. La adquisición se sincroniza con el electrocardiograma (la onda R) y con un pulso de radiofrecuencia se induce una saturación especial con forma de líneas oscuras o *taggs* (malla paralela, rectangular o radial), que posteriormente se siguen al adquirir la señal a lo largo del ciclo cardíaco. Se marcan los puntos de intersección de estas líneas para así cuantificar mediante algoritmos computacionales la deformación miocárdica regional y global.<sup>63,64</sup> La precisión de esta técnica dependerá de la densidad y orientación de los *taggs*. Si esta técnica se aplica en planos de ejes cortos y longitudinales se obtiene información de deformación miocárdica en 3D. La integración, reconstrucción tridimensional e interpolación espacial de la deformación de los *taggs* en las tres direcciones y en el tiempo (a lo largo del ciclo cardíaco) se realiza después de la adquisición de las imágenes, en un segundo tiempo. (figura 16).

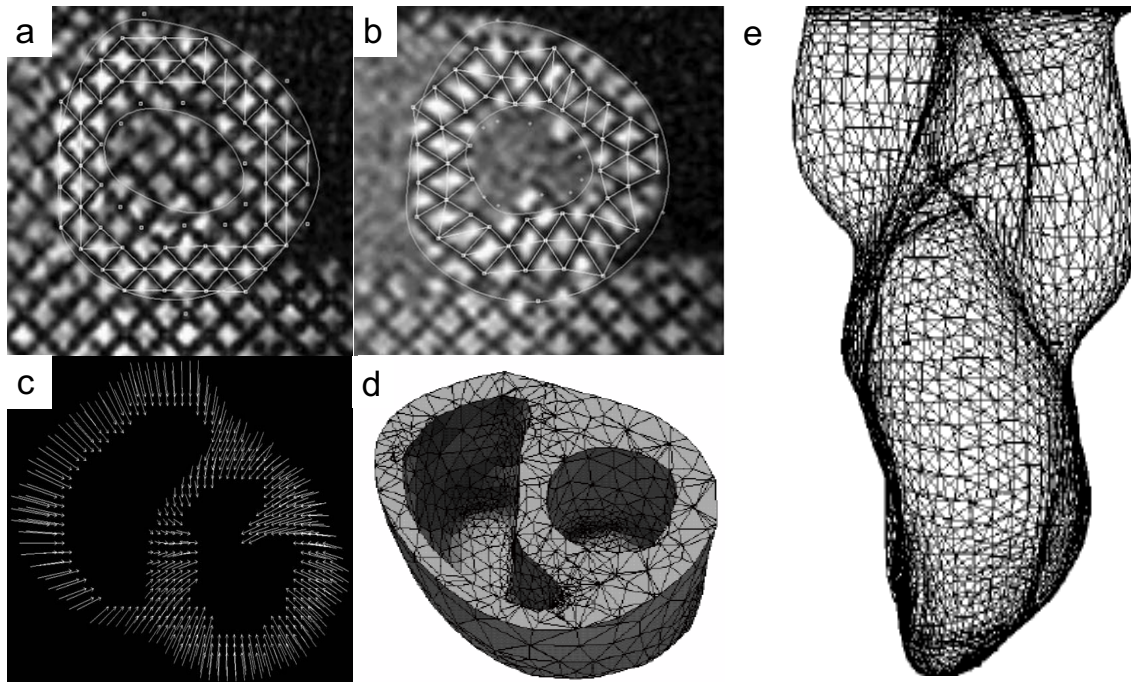


Figura 16: Imagen de RMC con *taggs* de rejilla. Al la izquierda arriba (a), eje corto en diástole ventricular izquierda, cuadrados ortogonales. En el centro arriba (b), sístole ventricular izquierda mostrando la deformidad rectangular de la cuadrícula. A la izquierda abajo (c), un mapa de vectores de velocidad correspondiente a cada punto de intersección de la cuadrícula. En el centro abajo (d) y a la derecha (e) representación tridimensional de la cuadrícula (grid) obtenida de un ventrículo izquierdo, simulando el *twist* ventricular. *Modificado de Denney TS, et al.*<sup>67</sup>

Podríamos resumir el proceso del *tagging* en tres fases:<sup>62</sup>

- 1- la inducción de líneas o patrones de saturación con pulsos de radiofrecuencia específicos (eligiendo el patrón de saturación según el tipo de movimiento que se quiera estudiar).
- 2- la adquisición de imágenes con sincronismo cardíaco donde se pueden visualizar el movimiento en el tiempo con las imágenes de las líneas y patrones de saturación.
- 3- el análisis computacional para extrapolar a partir del movimiento de las líneas / patrones de saturación, el movimiento miocárdico.



Existen distintos métodos para el cálculo matemático de deformación – contracción miocárdica o análisis de las líneas de saturación (su posición y movimiento durante el ciclo cardiaco),<sup>65-68</sup> pero son muy laboriosos y consumen mucho tiempo, ya que se trata de técnicas computacionales lentas que limitan el empleo rutinario clínico de la *tagged* RMC.<sup>72,73</sup> Esto se agilizó con la incorporación de la técnica *harmonic - phase* (HARP) que permitió un análisis y visualización más rápida y automática.<sup>64,74</sup> Con ella, se calculaba una imagen que se emplea para sintetizar las líneas de saturación originales y calcular el *strain* miocárdico.<sup>75,76</sup>

Los problemas técnicos de este tipo de secuencia de RMC seguían siendo los derivados de la interferencia de los movimientos respiratorios. Se trató de modificar la técnica haciendo la adquisición en apnea<sup>73</sup> y reduciendo el tiempo de adquisición mediante *segmented K - space imaging* (reduciendo el tiempo de eco), *spiral scanning*<sup>77</sup> e imagen eco - planar,<sup>78</sup> cada una con sus respectivas limitaciones.<sup>64</sup> Existen a su vez distintas secuencias específicas de cada casa comercial y cada equipo de resonancia magnética que se utilizan para mejorar la imagen y el tiempo de exposición. Por otro lado, se observó que los puntos de intersección de las líneas de saturación medidos en distintos tiempos no correspondían exactamente con los mismos puntos “materiales” de tejido. Se mejoró la precisión de la técnica haciendo patrones de saturación más densos en 3 direcciones para reconstruir con mayor precisión el desplazamiento en 3D. Otro abordaje que se utilizó para solventar este problema fue hacer adquisiciones de imagen en el mismo tiempo de desfase con respecto al QRS, pero cambiando gradualmente el tiempo del pulso de radiofrecuencia que origina el *tagg*.<sup>79</sup> (figura 17).

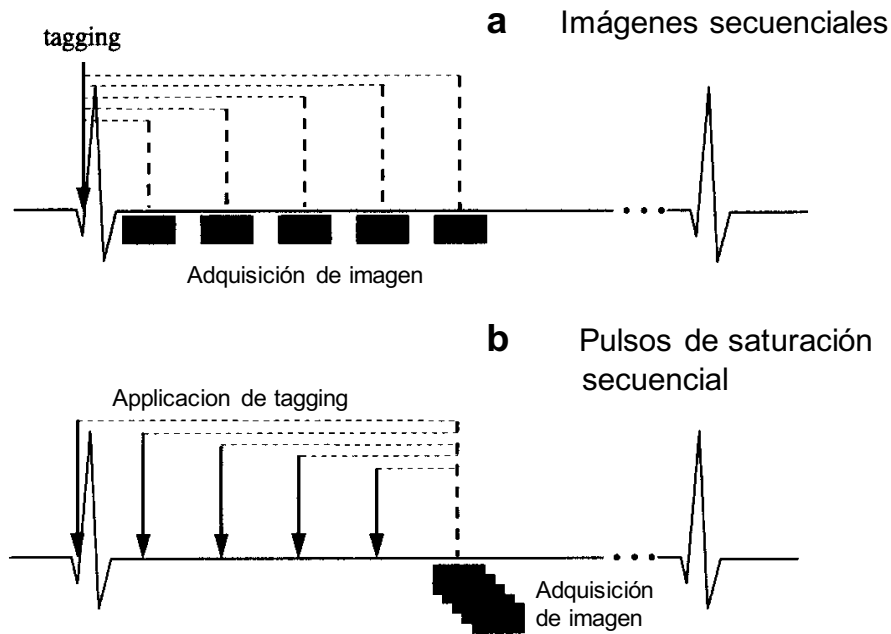


Figura 17: Formas de trazar el movimiento con *tagged RMC*. (a) Se genera un pulso con sincronismo electrocardiográfico, que induce una saturación (*tagg*) que se sigue a lo largo del ciclo cardíaco en imágenes secuenciales. (b) Se genera un pulso que inducen una saturación (*tagg*) distinta con cada adquisición y en distintos momentos del ciclo cardíaco. La adquisición de las imágenes se obtienen en el mismo momento y sincronizada con el electrocardiograma. *Ilustración modificada de Mc Veigh ER.*<sup>62</sup>

En resumen, el análisis de contractilidad segmentaria con *tagged RMC* está basado en el estudio de los puntos de intersección de los *taggs* y de su velocidad y trayectoria, definida por el análisis de su vector de desplazamiento, a lo largo del ciclo cardíaco. Estos datos se pueden llevar a reconstrucciones 3D partiendo del análisis 3D de la red de intersecciones (*grid*). (figura 16). El *grid* permite el desarrollo de una plataforma para el cómputo numérico y almacenamiento masivo de base de datos de imágenes que sean fáciles de usar y explotar por no expertos.

#### 1.3.5.2 *Velocity encoded* resonancia magnética cardiaca

Esta técnica se basa en secuencias de contraste de fase con sincronismo cardiaco (previamente expuesta) empleadas para medir la velocidad del miocardio (de cada pixel) en tres direcciones ortogonales a lo largo del ciclo cardiaco. La información parte del campo de gradientes de velocidad obtenido una vez retirados los artefactos de movimiento. Se miden gradientes de velocidad del tejido,<sup>62</sup> dando información de *strain*, que deriva por tanto de las diferencias en las velocidades entre puntos contiguos en el miocardio (pixels). Se obtiene información del estiramiento y la compresión sin la necesidad de hacer una segmentación del contorno miocárdico ni de marcar el tejido con *taggs*.<sup>62</sup> Para realizar el estudio se necesitan cuatro adquisiciones distintas en cuatro tiempos de repetición contiguos, o bien obtenidos en cuatro latidos cardíacos distintos sincronizados con el mismo retraso con respecto al electrocardiograma.<sup>80</sup> Esta segunda opción aporta mayor imperfección al derivar la información de latidos distintos y estar más sujeta a artefactos.

El análisis de las velocidades y de los gradientes de velocidad se realiza de forma computacional en un segundo tiempo.

#### 1.3.5.3 Diferencias entre las técnicas de *Tagged* y *Velocity encoded*

Las ventajas principales de la técnica de *velocity encoded* frente a la técnica de *tagging* es que no es dependiente del tiempo de desaparición del *tagg* (patrón de saturación) y que no precisa de segmentación previa para el análisis. En cambio las desventajas son múltiples y es que es una técnica más sujeta a

los artefactos de movimiento (respiratorios y de la sangre dentro de las cavidades cardíacas), presenta peor resolución temporo - espacial, y no es posible visualizar el *strain* en las imágenes obtenidas en tiempo real.

Ambas técnicas precisan de un tiempo de análisis y postprocesado cuantitativo computacional que se realiza en un segundo tiempo.

En la actualidad la *tagged* resonancia magnética es la técnica considerada gold estándar para el análisis de la contractilidad segmentaria ventricular y cuantificación del *strain* miocárdico en las tres dimensiones.<sup>64,81,82</sup>

## **1.4 Tetralogía de Fallot**

### **1.4.1 Anatomía y bases embriológicas**

La Tetralogía de Fallot (TdF) se describió por primera vez en 1888, como una malformación congénita cardíaca cianótica caracterizada por estenosis pulmonar infundibular, defecto septal conotruncal, dextroposición de aorta e hipertrofia ventricular infundibular derecha.<sup>24</sup> Se debe a un déficit en la migración de la cresta neural embrionaria, con un desarrollo anormal conotruncal.<sup>83,84</sup>

Anatómicamente se observa un desplazamiento anterior y craneal de la inserción del septum de salida del ventrículo derecho en relación a la trabécula septomarginal, así como una hipertrofia de las trabéculas septoparietales, llevando todo ello a un estrechamiento de la salida infundibular.<sup>85</sup>

En el corazón estructuralmente normal, el septum muscular de salida es insignificante y está embebido dentro de la trabécula septomarginal, sin que se pueda distinguir éste componente de la totalidad de la cresta supraventricular. (figura 18). En la TdF los componentes de la cresta supraventricular están separados entre sí, visualizándose de forma independiente el septum infundibular (figura 19); el defecto interventricular se sitúa entre los brazos de la trabécula septomarginal, bajo la dextropuesta salida aórtica; en sus márgenes se dispone el brazo anterior de la trabécula septomarginal, con su unión al septum infundibular (desplazado anterior y craneal), el septum membranoso y la cresta y parte del brazo posterior de la trabécula septo marginal.<sup>86</sup>

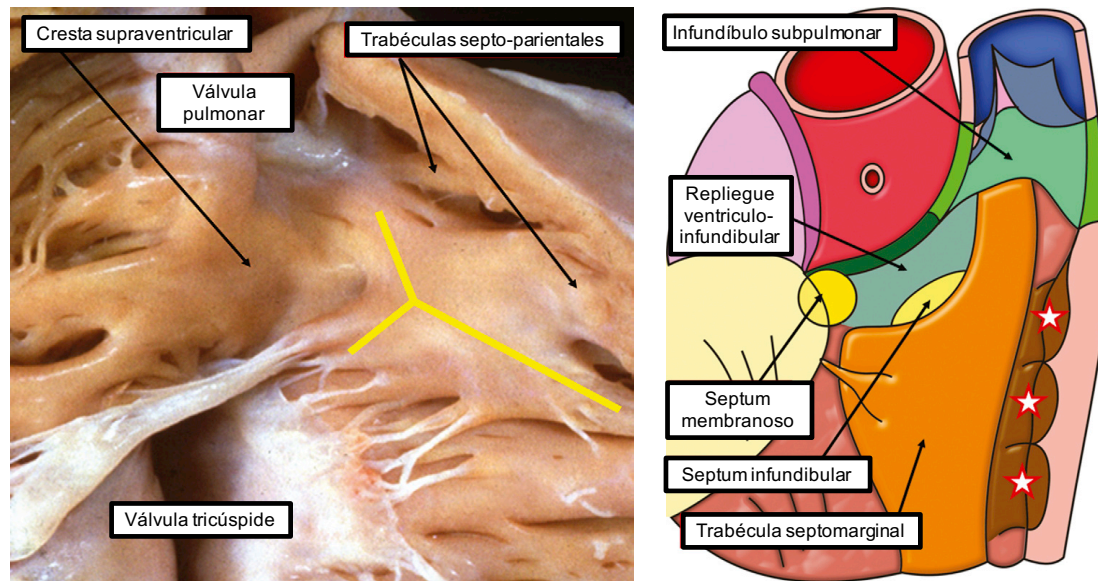


Figura 18: Pieza anatómica (a la izquierda) y dibujo esquemático (a la derecha), que muestran el tracto de salida ventricular derecho de un corazón normal. La cresta supraventricular es la porción muscular que separa las válvulas tricúspide y pulmonar y se encuentra entre los brazos de la trabécula septomarginal (Y amarilla). El septum infundibular se encuentra dentro del propio repliegue ventriculoinfundibular. *Ilustración modificada de Apitz C, et al.*<sup>86</sup>

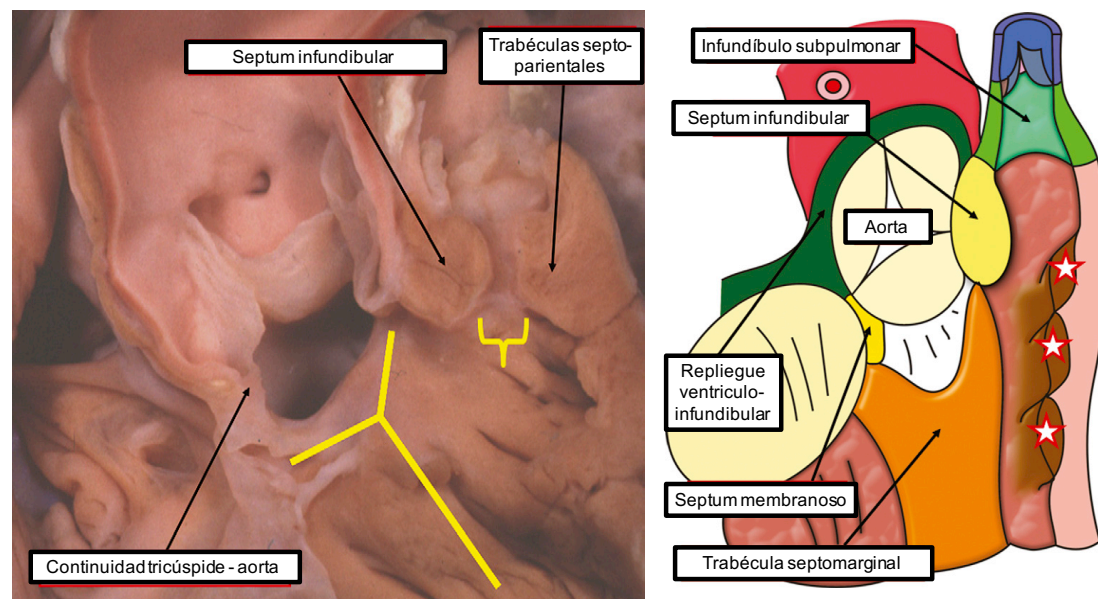


Figura 19: Pieza anatómica (a la izquierda) y dibujo esquemático (a la derecha), que muestran el tracto de salida ventricular derecho de un corazón con TdF. El septum infundibular se localiza anterior y craneal a la trabécula septomarginal (Y amarilla). Existe una anomalía en el desarrollo de las trabéculas septoparietales distales (estrellas en el esquema de la derecha), que junto con el septo infundibular estrecha en mayor medida el infundíbulo subpulmonar. *Ilustración modificada de Apitz C, et al.*<sup>86</sup>

El haz de His penetra el cuerpo fibroso a nivel del área de continuidad valvular, por lo que es frecuente que se localice a nivel del septo membranoso, a veces aneurismático, cerca de la valva septal de la válvula tricúspide. Una vez atraviesa el cuerpo fibroso se separa de la cresta septal ventricular, aunque es frecuente que se ramifique próximo a ella. La rama derecha penetra de nuevo en el septo para seguir el trayecto de la trabécula septomarginal y emerger en su porción más distal.<sup>86</sup> La disposición del defecto interventricular, en relación con la anatomía del sistema His - Purkinje es relevante de cara a conocer los riesgos de lesionar esta estructura en la cirugía reparadora, con las consecuencias funcionales que esto puede conllevar para el paciente.

La estructura de banda única muscular, con doble hélice de Torrent - Guasp se mantiene en cardiopatías congénitas como la TdF. Los cambios en el tamaño y función de un ventrículo afectan funcionalmente a la banda de miocardio helicoidal y por lo tanto al otro ventrículo; la llamada interacción interventricular.<sup>87</sup>

### **1.4.2 Incidencia, reparación quirúrgica y pronóstico**

La TdF es una de las cardiopatías congénitas cianógenas más frecuentes.<sup>88</sup> Se presenta con una incidencia de 0,3 / 1000 recién nacidos vivos y supone el 7 - 10% del total de malformaciones cardíacas congénitas.<sup>89</sup> En la actualidad se repara por completo de manera electiva entre los 4 y 6 meses de vida, con buen pronóstico a corto plazo<sup>90</sup> y con una mortalidad hospitalaria menor al 5%.<sup>91</sup> La reparación quirúrgica consiste en el cierre de la comunicación interventricular y la ampliación de la salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar con parches, intentando, en la medida de lo posible no realizar incisiones de ventriculotomía, y tratando de preservar el anillo y la competencia valvular pulmonar lo cual en muchos casos no es posible.<sup>92</sup> Esta corrección se realiza desde hace más de 50 años<sup>93</sup> y hay una amplia experiencia sobre su evolución postquirúrgica.<sup>94</sup>

La supervivencia a los 20 años de la reparación excede el 90% pero, los defectos residuales, hemodinámicos y electrofisiológicos, derivados de la misma, a largo plazo, contribuyen a aumentar su morbimortalidad a partir de la tercera década de vida.<sup>95-97</sup> La cirugía transforma una enfermedad letal en una situación con buena esperanza de vida, pero conforme pasa el tiempo, aparece morbilidad tardía incluyendo la aparición de arritmias, clínica de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda y derecha.<sup>94,98</sup> La causa más frecuente de mortalidad, en el seguimiento a largo plazo, es la muerte súbita (MS) cardíaca.<sup>99,100</sup>

Debido a esta morbilidad, muchos pacientes precisan nuevas intervenciones durante el seguimiento como: la interposición de una prótesis



valvular en posición pulmonar (percutánea o quirúrgica), tratamiento de estenosis de ramas pulmonares mediante angioplastia y / o colocación de stents, reintervención para nueva reparación del tracto de salida del ventrículo derecho, y / o estudio electrofisiológico y ablación de arritmias.

### **1.4.3 Factores relacionados con mal pronóstico clínico a largo plazo**

Se han identificado distintos factores de riesgo para el mal pronóstico clínico, como la edad en el momento de la corrección completa, el hecho de que haya habido paliaciones previas, y el tiempo que haya transcurrido desde la corrección completa.<sup>90,94,98,101-103</sup> El intervalo QRS prolongado, y su prolongación a lo largo del seguimiento, también se han descrito como factores de riesgo.<sup>103</sup> Otros factores como la dilatación de ventrículo derecho y la disfunción biventricular evaluada mediante resonancia magnética cardíaca (volumen telediastólico indexado de VD mayor de 172 ml / m<sup>2</sup> en mujeres y mayor de 185 ml / m<sup>2</sup> en varones, fracción de eyección de VD menor de 45 % y fracción de eyección de VI menor a 55 %) han ido tomando relevancia de forma progresiva a lo largo del tiempo.<sup>104-106</sup>

En un estudio multicéntrico reciente publicado por Bokma JP. et al,<sup>107</sup> se evaluaron las medidas volumétricas de VD, previa al reemplazo valvular pulmonar, identificando el volumen telesistólico indexado de ventrículo derecho > 95 mL / m<sup>2</sup> como dato de mala evolución clínica y mala respuesta hemodinámica al reemplazo valvular a medio – largo plazo.

La presencia de disfunción de VI moderada - severa también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente asociado a la mala evolución clínica<sup>104,105</sup> y a la MS en estos pacientes en distintos trabajos.<sup>100,104</sup>

En el registro multicéntrico (INDICATOR)<sup>108</sup> de pacientes intervenidos de TdF, se evaluaron los factores de riesgo asociados al mal pronóstico clínico global (mortalidad de todas las causas o taquicardia ventricular sostenida),

identificándose como factores de riesgo: la presencia de hipertrofia ventricular derecha evaluada con RMC (especialmente si la relación masa / volumen de VD era  $\geq 0,3$  gr/mL) evaluada con RMC, las arritmias auriculares, así como la disfunción ventricular izquierda y derecha. El riesgo aumentaba si concurrían dos o más de estos factores. En un análisis por subgrupos, el grupo con conducto interpuesto entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar se asociaba a factores de riesgo distintos con mayor tendencia a una peor evolución.<sup>108</sup>

La hipertrofia ventricular derecha parece derivar de una mala adaptación crónica en respuesta a la sobrecarga de volumen y de presión del ventrículo derecho, que lo lleva a un remodelado patológico con aumento de tejido intersticial y fibrosis. Esta fibrosis detectada por RMC ya ha sido previamente descrita como factor de riesgo en esta población.<sup>55</sup> La mala adaptación o remodelado ventricular crónico puede precipitar, no sólo la fibrosis sino, mayor ensanchamiento del intervalo QRS y peor mecánica ventricular. De hecho, están bien establecidas la relación entre el tamaño, la función ventricular derecha y las anomalías en la despolarización y repolarización ventricular.<sup>103</sup> Por otro lado, la hipertrofia ventricular derecha se ha correlacionado estrechamente con la presencia de un ventrículo derecho hipertensivo, y ésta a su vez con la mortalidad.<sup>1</sup>



## 2. JUSTIFICACIÓN

El origen de la mala evolución clínica a largo plazo de los pacientes intervenidos de tetralogía de fallot se desconoce con exactitud. Como ya se ha expuesto, se han descrito distintos parámetros demográficos, electrofisiológicos y hemodinámicos asociados a este mal pronóstico clínico, entre ellos la disfunción ventricular izquierda.

La disfunción ventricular izquierda ha demostrado estar asociada a la mala evolución clínica de los pacientes con TdF corregida en múltiples trabajos, desconociéndose exáctamente su etiología y su modo de progresión, pudiendo jugar un importante papel factores como la disincronía mecánica intraventricular y una interacción interventricular adversa.<sup>102,105</sup> La función ventricular derecha e izquierda en pacientes con TdF se ha visto relacionada en distintos estudios, confirmando la existencia de una estrecha interacción interventricular.<sup>102,105,109,110</sup> El retraso septal sistólico secundario a los parches, quirúrgicos, fibrosis residuales y dilatación del ventrículo derecho se ha sugerido como el principal responsable de la disminución de la contractilidad y la asincronía del ventrículo izquierdo. Esta asincronía sistólica del ventrículo izquierdo lleva a una hipertrofia relativa, remodelado ventricular y disfunción ventricular a largo plazo.<sup>111</sup> Algunos trabajos que analizan la función ventricular regional en pacientes intervenidos de TdF<sup>112,1113</sup> sugieren, que las alteraciones de la función regional ventricular pueden preceder al deterioro miocárdico y ser unos marcadores tempranos y más sensibles de mal pronóstico.

Existen pocos trabajos publicados que evalúen la deformación y el *strain* miocárdico y su relación con el pronóstico clínico en este grupo de pacientes.<sup>114-</sup>

<sup>116</sup> En un estudio realizado con ecocardiografía, el *strain* longitudinal del VI se identificó como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con TdF, a pesar de ser una técnica limitada en pacientes con TdF por la mala ventana que puede haber y que limita las mediciones fiables.<sup>112</sup>

La RMC permite realizar las medidas sin éstas limitaciones siendo una técnica reconocida como gold standard debido a su alta resolución y reproducibilidad.<sup>47,48,105</sup> El empleo de un *software* específico de análisis de *tracking* tisular sobre imágenes de RMC permite el análisis de la contractilidad segmentaria ventricular al tiempo que se obtiene información funcional y anatómica y permite la realización del análisis de deformación / *strain* de forma retrospectiva sobre estudios que inicialmente no estaban diseñados a este fin. El análisis mediante RMC permite obtener información relevante sobre la presencia de escaras, fibrosis y miocardio viable, así como de la anatomía venosa que son esenciales en la elección de sitios de implante de electrodos para la terapia de resincronización.<sup>117</sup>

Nosotros creemos que podría ser de utilidad profundizar en el conocimiento de la participación del *strain* miocárdico en el desarrollo de la disfunción ventricular y el mal pronóstico clínico en este grupo de pacientes, no sólo para realizar una mejor estratificación de riesgo con modelos más específicos sino para, llegado el caso y de forma individual, cambiar el modo de seguimiento o indicar algún otro tipo de intervención o actuación.

Así, si se confirmara que la disincronía ventricular izquierda está íntimamente relacionada con el mal pronóstico clínico, se podría plantear el posible beneficio de la terapia de resincronización cardíaca en pacientes

seleccionados con esta patología. Los criterios de selección actuales de la terapia de resincronización cardíaca no son aplicables a pacientes con TdF. Las guías de estimulación en la actualidad no contemplan indicaciones específicas en población con TdF o cardiopatía congénita.<sup>118</sup>





### **3. HIPÓTESIS**

En pacientes intervenidos quirúrgicamente de Tetralogía de Fallot, la disincronía mecánica global de ventrículo izquierdo se asocia de forma independiente a mal pronóstico clínico a largo plazo (taquicardia ventricular sostenida o mortalidad en el seguimiento), y a disfunción ventricular sistólica.



## 4. OBJETIVOS

Los objetivos principales de este trabajo fueron, en pacientes intervenidos de Tetralogía de Fallot, analizar:

- la disincronía ventricular izquierda mediante una técnica de *tracking* tisular (*Vector Velocity Imaging*) aplicada a imágenes cine de resonancia magnética cardíaca.
- la asociación de la disincronía ventricular izquierda, global y segmentaria, con el mal pronóstico clínico.
- las variables volumétricas, funcionales y de disincronía ventricular que fueran predictivas del mal pronóstico clínico.

Los objetivos secundarios en estos mismos pacientes fueron estudiar:

- la relación de la disincronía ventricular izquierda con la disfunción sistólica ventricular izquierda.
- la relación de la disincronía ventricular izquierda con la disfunción sistólica ventricular derecha.

- la relación entre la disincronía ventricular izquierda y las variables volumétricas y funcionales obtenidas de la resonancia magnética cardíaca, con la duración del intervalo QRS.
- la relación entre la disincronía ventricular izquierda y las variables volumétricas y funcionales obtenidas de la resonancia magnética cardíaca, con la fracción de regurgitación pulmonar.

## **5. MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un estudio de casos control unicéntrico.

### **5.1 Pacientes**

#### **5.1.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes (N: 440) seguidos en el hospital Children's Hospital de Boston (Massachusetts):

- con diagnóstico de TdF.
- estudiados mediante RMC de buena calidad entre 2000 y 2008.
- con reparación completa de su cardiopatía, al menos 10 años antes del estudio de RMC.

#### **5.1.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio todos los pacientes portadores de dispositivo (marcapaso y / o desfibrilador), dado que la estimulación cardíaca puede producir disincronía ventricular y además provocar interferencias en la imagen de RMC. No se realizó estudio de RMC en pacientes con dispositivos no compatibles porque se podían deteriorar con el campo magnético empleado en la prueba.

### 5.1.3 Definiciones

- Mal pronóstico clínico: taquicardia ventricular sostenida o muerte, en el seguimiento y tras la RMC. Esta variable pronóstica ya ha sido empleada y definida en estudios previos en pacientes con TdF.<sup>110, 118-120</sup>
- Tipo de reparación quirúrgica de la TdF. Se categorizaron los tipos de reparación en los siguientes grupos:
  - (1) parche en tracto de salida de ventrículo derecho
  - (2) conducto ventrículo derecho – arteria pulmonar
  - (3) reemplazo valvular pulmonar
  - (4) desconocido, o no especificado
- Casos: se seleccionaron 13 pacientes de la muestra inicial de 440 por haber tenido mal pronóstico clínico. Se analizó el último estudio de RMC realizado antes del evento clínico de interés (taquicardia ventricular o fallecimiento).
- Controles: se seleccionaron 26 pacientes que cumplían los mismos criterios de inclusión, emparejados 1 : 2 con los casos por edad (+/- 5 años) y por el tipo de corrección quirúrgica realizada con anterioridad a la prueba de RMC. El estudio de RMC analizado fue el estudio más próximo en el tiempo al caso emparejado.

Este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del centro con el número de referencia: M09 – 01 - 0100.

## 5.2 Método

### 5.2.1 Técnica de resonancia magnética empleada: valoración volumétrica y funcional

El protocolo de RMC empleado para la obtención de la imagen y el análisis morfológico y funcional es el habitual empleado en el centro para este tipo de pacientes.<sup>119</sup> Los estudios se realizaron con un equipo de cuerpo completo de 1,5 Teslas y antena apropiada al peso del paciente (*GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands*<sup>®</sup>). Se emplearon secuencias cine EG con sincronismo electrocardiográfico (*SSFP*) durante periodos cortos de apnea (7 - 15 segundos) en los siguientes planos: eje longitudinal dos cámaras, eje cuatro cámaras, ejes cortos ventriculares con 12 - 14 cortes equidistantes que cubrían los ventrículos en su totalidad. (figura 20).

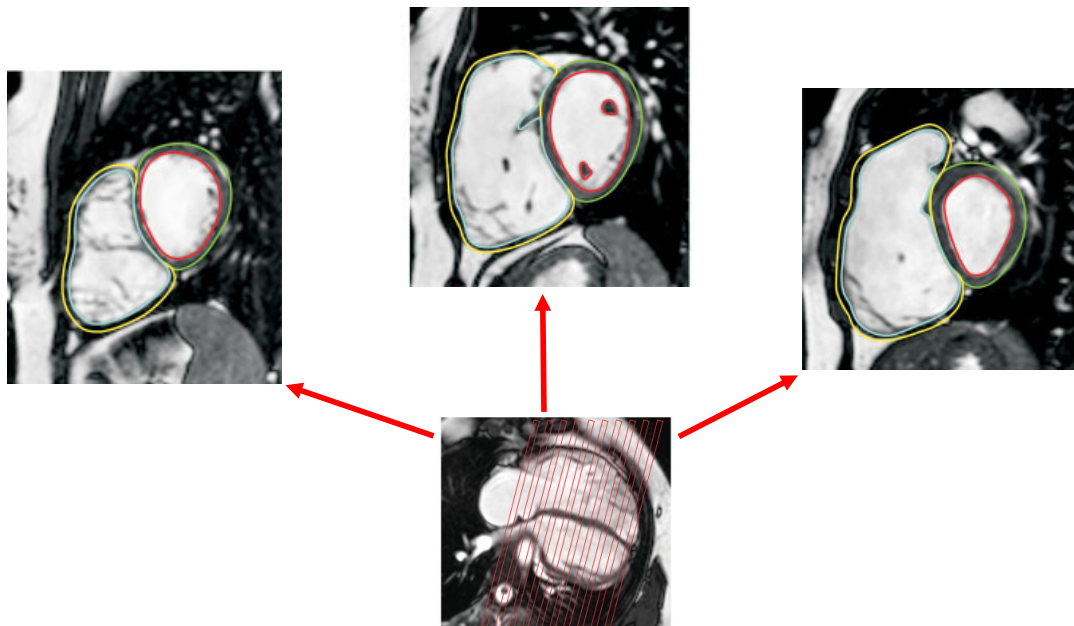


Figura 20: Valoración cuantitativa biventricular de masa y volumen ventricular utilizando secuencias cine *SSFP* (*steady - state free - precession cine magnetic resonance*). Abajo: imagen en telediástole ventricular de plano longitudinal cuatro cámaras. Arriba: Tres cortes

representativos del plano eje corto, con los trazos lineales endo y epicárdicos biventriculares (rojo, verde, amarillo y azul). *Ilustración modificada de Samyn MM, et al.*<sup>119</sup>

En el protocolo para la obtención de la imagen se utilizaron los siguientes parámetros: tiempo de eco (TE) 1.5 – 2 ms, tiempo de repetición (TR) 2.8 – 4.2 ms, ángulo *flip* 45°, campo de visión según tamaño corporal del paciente, tamaño de matriz 160 x 256, grosor de corte 6 – 8 mm, distancia entre cortes 0 – 2 mm, imágenes por segmento 12 – 20 (dependiendo de la frecuencia cardíaca), y 20 imágenes reconstruidas por ciclo cardíaco.

Las medidas de flujo se realizaron en la región proximal de la arteria pulmonar principal utilizando secuencias de contraste de fase (PC) retrospectiva con respiración espontánea. Los parámetros del protocolo empleado fueron los siguientes: TE 6 – 7 ms, TR 18 – 25 ms, tamaño de matriz 128 – 160 x 256, campo de visión 140 – 360 mm, grosor de corte 5 – 6 mm, velocidad de codificación 150 – 400 cm / s, intervalo de muestra 43.4 +/- 9.8 ms, número de muestras por intervalo RR 20.4 +/- 6.3).

Finalmente, el análisis de la imagen obtenida se realizó en una estación de trabajo auxiliar (*Extended MR Workspace version 2.6; Philips Medical Systems®*) con programa específico (*Mass and Flow; MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands®*).



### 5.2.2 Técnica de análisis de función ventricular regional

Las medidas de sincronía ventricular se obtuvieron utilizando un programa informático específico para el análisis de *tracking* tisular sobre imágenes de RMC: VVI - *Velocity Vector Imaging version 3.03*<sup>®</sup> (Siemens Medical Systems, Malvern, Pennsylvania). Todas las imágenes de RMC fueron digitalizadas previamente mediante filtros DICOM informáticos para poderse utilizar con este programa. Se analizaron las secuencias cine EG en eje corto ventricular a nivel de músculos papilares de ventrículo izquierdo, dividiendo el ventrículo en 6 segmentos de tamaño similar: segmento anterior - S1, segmento lateral - S2, segmento posterior - S3, segmento inferior - S4, segmento septal - S5 y segmento anteroseptal - S6. (figura 21).

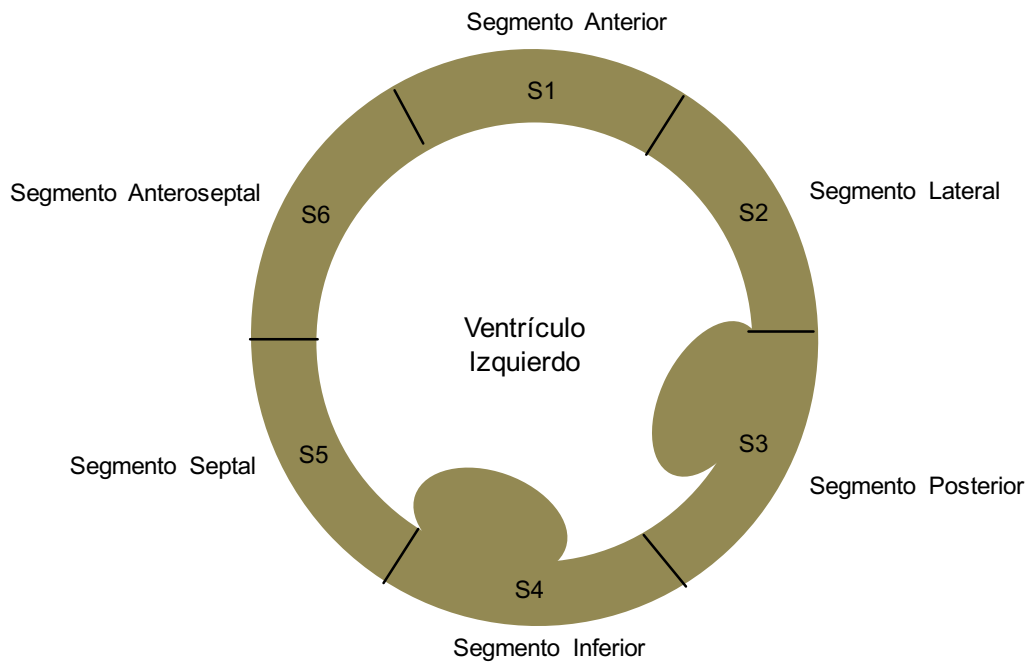


Figura 21: Segmentos analizados de ventrículo izquierdo. El diagrama muestra el eje corto de ventrículo izquierdo a nivel de los músculos papilares. El ventrículo izquierdo se divide automáticamente en 6 segmentos de tamaño similar: segmento anterior - S1, segmento lateral - S2, segmento posterior - S3, segmento inferior - S4, segmento septal - S5 y segmento anteroseptal - S6.

Colocamos manualmente 8 - 10 puntos en el borde de la superficie endocárdica y epicárdica. El programa VVI trazó un contorno definido por estos puntos de forma automática, subdividiéndolo en 48 puntos (8 por segmento). El movimiento relativo de los 48 puntos se siguen en el tiempo durante el ciclo cardíaco, obteniendo los valores de movimiento relativo: *strain* circunferencial, *strain* radial y desplazamiento radial para cada uno de los 48 puntos, en relación a un punto central relativo de referencia en el espacio. (figura 22).

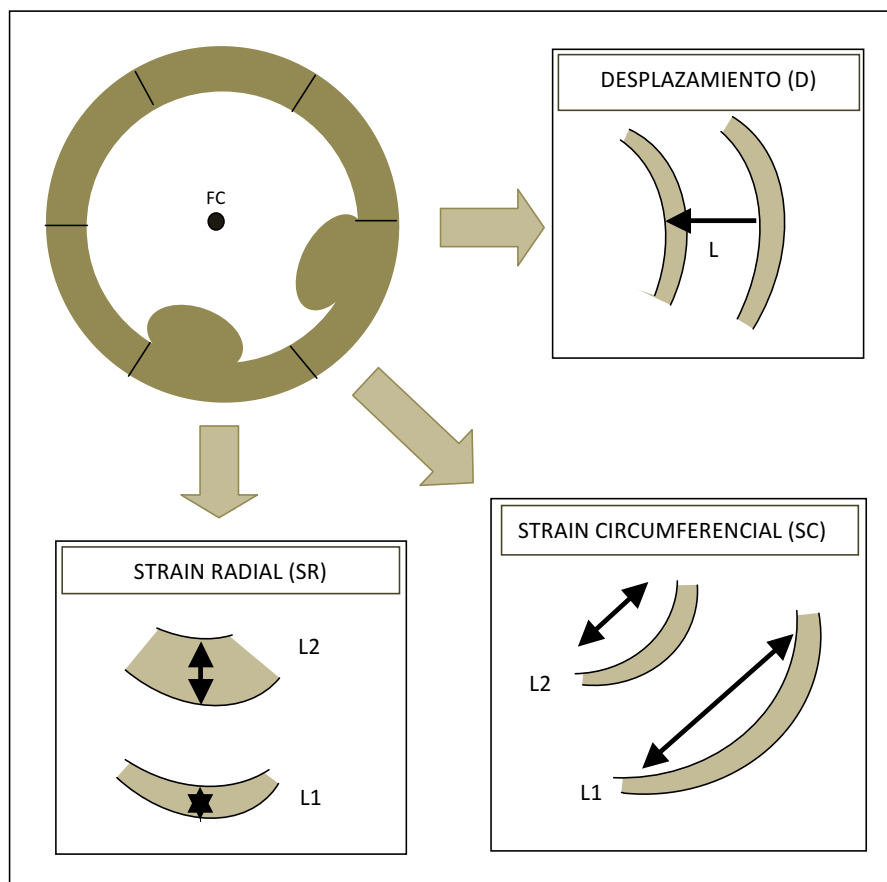


Figura 22: Representación esquemática de cómo se realizan las medidas de *strain* y desplazamiento. Se muestra corte de RMC en eje corto a nivel de músculos papilares. Los puntos se colocan manualmente en borde endocárdico y epicárdico de ventrículo izquierdo, el ventrículo izquierdo se divide automáticamente en 6 segmentos iguales (anterior - segmento S1, lateral - segmento S2, posterior - segmento S3, inferior - segmento S4, septal - segmento S5 y anteroseptal - segmento S6). Para cada segmento se obtienen las medidas de desplazamiento ( $L1 - L2$ ; mm), *strain* circunferencial y radial ( $(L2 - L1) / L1$ ; %). FC: Punto central de referencia.

Los cálculos de *strain* circunferencial (SC) y el desplazamiento radial (D) se hicieron utilizando los puntos del contorno endocárdico. El cálculo del *strain* radial (SR) se realizó utilizando ambos contornos, el endocárdico y el epicárdico. Los valores de SC son negativos ya que en sístole ventricular hay una reducción de la circunferencia de cada segmento (figura 23;  $L2 - L1 / L1$  para el SC será negativo). En cambio, los valores de SR son positivos; en sístole ventricular hay un engrosamiento del espesor del miocardio, la distancia entre endocardio y epicardio aumenta. (figura 22;  $L2 - L1 / L1$  para el SR será positivo).

El programa VVI realizó un promedio de los valores obtenidos de los 8 puntos de cada segmento para dar un único valor por segmento. Cada medida se repitió 4 veces, utilizando para el análisis estadístico la media aritmética de las 4 medidas.

A partir de los valores segmentarios de D, SC y SR, y de los tiempos segmentarios al pico de D, SC y SR se calcularon las medidas globales de disincronía ventricular izquierda. Estas medidas fueron: (1) la media de D, SC y SR, (2) la diferencia segmentaria máxima en los tiempos al pico de D, SC y SR, (figura 23), y (3) la desviación estándar de los tiempos al pico de D, SC y SR.

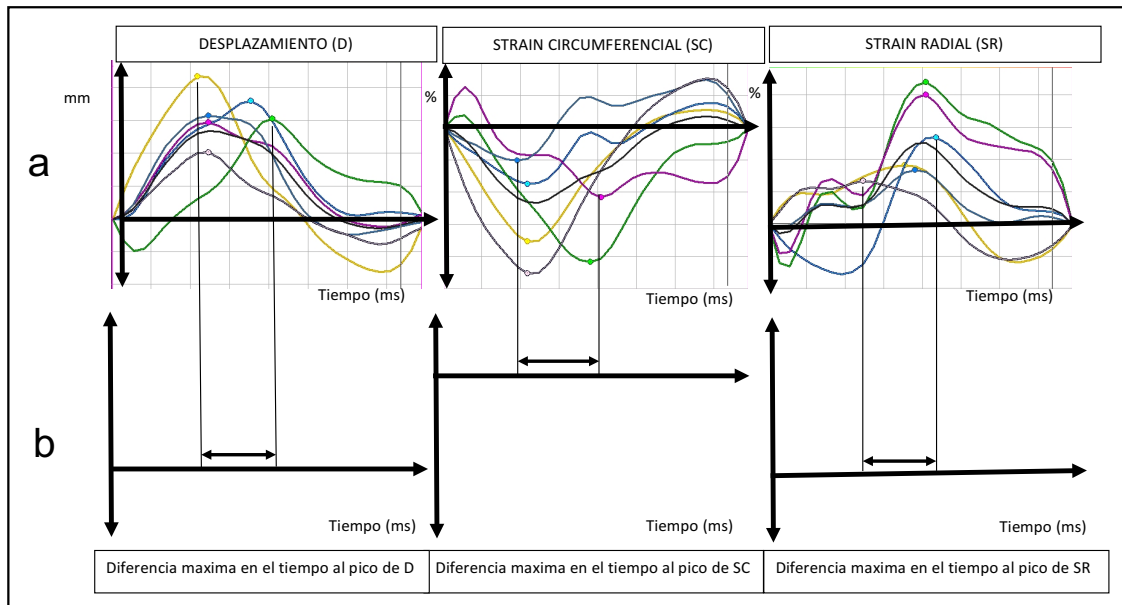


Figura 23: Desplazamiento segmentario, *strain* segmentario y diferencia máxima en los tiempos al pico. (a) Desplazamiento segmentario (D) *strain* circunferencial segmentario (SC) y *strain* radial segmentario (SR) durante un ciclo cardíaco completo. Cada segmento se representa con un color. En sístole, el SC se acorta (valores negativos), mientras que el SR aumenta (valores positivos). (b) Diferencias máximas en los tiempos segmentarios al pico de D, SC y SR.

### **5.3 Variables**

#### **5.3.1 Variable pronóstica principal**

El “mal pronóstico clínico”: taquicardia ventricular sostenida o muerte tras la RMC en el seguimiento. Identifica a los casos de los controles.

#### **5.3.2 Variables demográficas**

Obtenidas de las historias clínicas del centro:

- Sexo. (varón / mujer)
- Edad en el momento de la RMC. (años)
- Edad en el momento de la corrección completa. (meses)
- Tiempo transcurrido desde la corrección completa. (años)
- Tipo de reparación quirúrgica previa a la realización de la RMC:
  - parche en tracto de salida de ventrículo derecho.
  - Conducto ventrículo derecho – arteria pulmonar.
  - reemplazo valvular pulmonar.
  - desconocido o no especificado.
- Clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) en el momento de la RMC (I – IV).

### **5.3.3 Variables electrocardiográficas**

Obtenidas del electrocardiograma realizado coincidiendo en el tiempo con la RMC:

- Duración del intervalo QRS (ms), medida desde el primer hasta el último vector rápido que cruce la línea isoeleétrica en el electrocardiograma de 12 derivaciones estándar.
- Longitud de ciclo (ms) durante el estudio de RMC.
- Presencia de morfología de bloqueo de rama derecha. (Si / No)
- Presencia de morfología de hemibloqueo anterior izquierdo. (Si / No)

### **5.3.4 Variables volumétricas y funcionales ventriculares obtenidas mediante RMC**

Las variables que se estudiaron y recogieron fueron las siguientes:

- Volumen telediastólico de ventrículo derecho (VTD). (mL/m<sup>2</sup>)
- Volumen telesistólico de ventrículo derecho (VTS). (mL/m<sup>2</sup>)
- Fracción de eyección de ventrículo derecho (FEVD). (%)
- Insuficiencia pulmonar (Fracción de Regurgitación, FR). (%)
- Presencia de aneurisma(s) infundibular (es). (Si / No)

- Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo (VTD). (mL/m<sup>2</sup>)
- Volumen telesistólico de ventrículo izquierdo (VTS). (mL/m<sup>2</sup>)
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI). (%)

### **5.3.5 Variables de sincronía y función ventricular izquierda segmentaria y global obtenidas sobre imágenes de RMC**

#### 5.3.5.1 Variables de función ventricular segmentaria (variables predictivas secundarias)

Se obtuvieron los siguientes variables para cada uno de los 6 segmentos ventriculares:

- desplazamiento radial (D) pico. (mm)
- *strain* circunferencial (SC) pico. (%)
- *strain* radial (SR) pico. (%)
- tiempo hasta el desplazamiento radial pico. (ms)
- tiempo hasta el *strain* circunferencial pico. (ms)
- tiempo hasta el *strain* radial pico. (ms)

Los valores de tiempo (al desplazamiento pico y al *strain* pico) se corrigieron por la frecuencia cardíaca.

Valor corregido = Valor absoluto / Longitud de ciclo x 100

Así, el valor corregido es igual al valor del tiempo al pico dividido por longitud de ciclo, expresándose como valor relativo con respecto a la frecuencia cardiaca (o longitud de ciclo) del paciente (%):

- tiempo hasta el desplazamiento pico de cada segmento, expresado como porcentaje del intervalo RR (D). (%)
- tiempo hasta el *strain* circunferencial pico de cada segmento, expresado como porcentaje del intervalo RR (CS). (%)
- tiempo hasta el *strain* radial pico de cada segmento, expresado como porcentaje del intervalo RR (SR). (%)

#### 5.3.5.2 Variables de sincronía y función ventricular global (predictivas primarias)

Se obtuvieron las siguientes variables:

- desplazamiento radial medio: valor medio de desplazamiento radial segmentario. (mm)
- *strain* circunferencial medio: valor medio de strain circunferencial segmentario. (%)
- *strain* radial medio: valor medio de strain radial segmentario. (%)
- diferencia máxima segmentaria en tiempo al pico de D. (ms)
- diferencia máxima segmentaria en tiempo al pico de SC. (ms)
- diferencia máxima segmentaria en tiempo al pico de SR. (ms)
- desviación estándar de los tiempos segmentarios al pico de D (STD - D).



- desviación estándar de los tiempos segmentarios al pico de SC  
(STD - SC).
- desviación estándar de los tiempos segmentarios al pico de SR  
(STD - SR).

## 5.4 Análisis Estadístico

Las variables continuas se expresaron con su mediana y rango intercuartílico (p25 – p75), las variables categóricas con su frecuencia absoluta y porcentaje.

Las diferencias entre grupos en las variables continuas se evaluaron mediante el test no paramétrico de U Mann-Whitney, usando el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se realizó un estudio de correlación utilizando el test de correlación de Spearman (Rho) para analizar las variables continuas más fuertemente asociadas. Mediante regresión logística binaria multivariante se analizaron los datos de resonancia magnética e índices de sincronía ventricular izquierda predictivos de mal pronóstico clínico. La capacidad pronóstica de los modelos resultantes, tanto de las variables individuales como de las combinaciones, se estimaron mediante el área bajo la curva ROC (*Receiver operative curve*) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se establecieron valores umbrales para los que se estimó la sensibilidad y especificidad como valoración de la utilidad de dicha prueba.

En un análisis secundario se utilizó la regresión lineal para evaluar la relación entre los índices de sincronía ventricular izquierda y la función ventricular izquierda y derecha.

Se empleó el paquete informático SPSS 24.0.0.0 (*SPSS, Inc., Chicago, Illinois*®) y el SAS 9.3 (*SAS Institute Cary, NC, USA*®) para el análisis estadístico.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Datos demográficos, electrocardiográficos y funcionales

#### 6.1.1 Datos demográficos y clase funcional

Desde el año 2000 al 2008 se realizaron 778 estudios de RMC en 440 pacientes con TdF en el hospital Children's de Boston. De ellos hubo 13 pacientes que presentaron mal pronóstico clínico: 6 pacientes (46%) fallecieron y 7 pacientes (54%) presentaron taquicardia ventricular sostenida en el seguimiento. La última reparación quirúrgica realizada fue: parche en tracto de salida de VD en 15 pacientes (39%), conducto VD – arteria pulmonar en 9 pacientes (23%), reemplazo valvular pulmonar en 6 pacientes (15%) y desconocido o no especificado en 9 pacientes (23%). (figura 24).

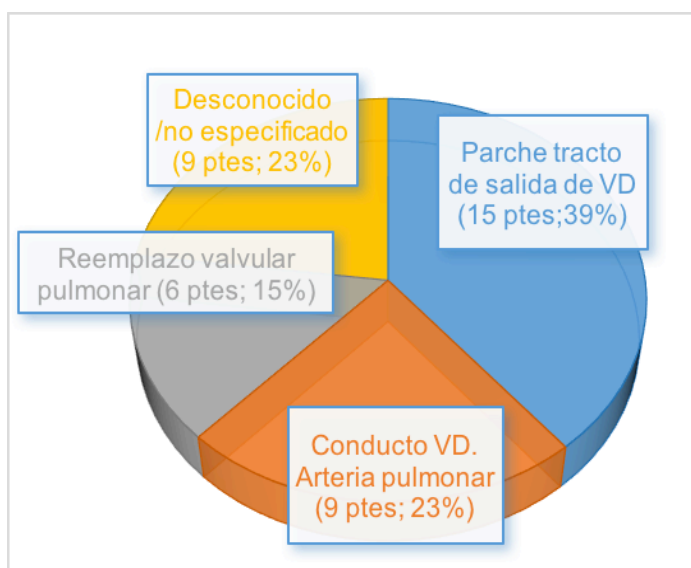


Figura 24: Los tipos de últimas reparaciones quirúrgicas realizadas previa a la RMC.

Los datos demográficos se muestran en la tabla I. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

	Total (n = 39)	Casos (n = 13)	Controles (n = 26)	<i>p</i>
Género (V/M)	24/15	9/4	15/11	0,72
Edad en el momento de la RMC (años) (medianda y RIC)	35 (22 - 54,2)	35 (18,8 – 57,4)	33,5 (22,3 - 53,2)	0,67
Edad mediana repación completa TdF (meses) (medianda y RIC)	88,5 (36 - 234)	104 (31,5 – 292)	73 (36 - 221,5)	0,83
Tiempo transcurrido desde la corrección completa (años) (medianda y RIC)	26,7 (17 - 31,3)	26,7 (17,6 – 31,4)	26,7 (15,3 – 31,9)	0,80
NYHA III-IV N (%)	3 (7,7)	2 (15,4)	1 (3,8)	0,25

Tabla I: Variables demográficas y clase funcional. RMC: Resonancia magnética cardíaca; TdF: tetralogía de Fallot; NYHA: Clasificación funcional de la New York Heart Association. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

### 6.1.2 Datos electrocardiográficos

No hubo diferencias entre grupos: el de mal pronóstico clínico parecía presentar más hemibloqueo anterior izquierdo, pero sin que se cumplieran los criterios estándares de significación ( $p= 0.09$ ). (tabla II).

	Total (n = 39)	Casos (n = 13)	Controles (n = 26)	<i>P</i>
Duración del QRS ms (RIC)	160 (150 - 180)	160 (160 - 185)	160 (140 - 180)	0,36
BRD N (%)	25 (64,1)	8 (61,5)	17 (65,4)	1
HBAI N (%)	8 (20,5)	5 (38,5)	3 (11,5)	0,09
Longitud de ciclo (ms) (RIC)	826 (740 - 965)	869 (740 - 929)	797 (736,7 - 996)	0,97

Tabla II: Variables electrocardiográficas en el momento de la resonancia magnética cardíaca. BRD: Bloqueo de rama derecha; HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

### 6.1.3 Datos volumétricos y funcionales ventriculares

Los casos presentaron mayores VTS y VTD indexados de VD ( $p=0,01$ ;  $p<0,01$ , respectivamente), mayor VTS indexado de VI ( $p=0,03$ ) y menor FEVI ( $p=0,01$ ) y FEVD ( $p<0,01$ ), que los controles. En cambio, no hubo diferencias significativas en el grado de FR pulmonar ni en la presencia de aneurismas en el tracto de salida del ventrículo derecho. (tabla III).

	Total (n = 39)	Casos (n = 13)	Controles (n = 26)	<i>p</i>
VTD indexado de VD (mL/m <sup>2</sup> )	136,1 (108,1 - 180,2)	187,6 (126,6 - 232,3)	125,3 (96,2 - 141,3)	0,01
VTS indexado de VD (mL/m <sup>2</sup> )	73,31 (45,3 - 101,8)	119,8 (80,7 - 171,2)	57 (43,7 - 85,3)	<0.01
FEVD (%)	47,7 (39 - 56,3)	38,7 (31,5 - 48,7)	50,7 (45,9 - 58,6)	<0,01
FR pulmonar (%)	33 (11,7 - 45)	32 (14,5 - 56,2)	33 (6,5 - 43)	0,38
VTD indexado de VI (mL/m <sup>2</sup> )	88,6 (74,3 - 105,8)	92,3 (75,3 - 144,3)	88,1 (71,8 - 98,4)	0,37
VTS indexado de VI (mL/m <sup>2</sup> )	38,7 (28,7 - 45,2)	41,3 (37,5 - 86,2)	34,6 (27,3 - 43,2)	0,03
FEVI (%)	56,9 (51 - 66,1)	48,9 (40,3 - 56,6)	59,8 (53,4 - 66,7)	0,01
Presencia de aneurismas en infundíbulo N (%)	5 (12,8)	1 (7,7)	4 (15,3)	0,64

Tabla III: Variables morfológicas y de función ventricular obtenidas mediante resonancia magnética cardíaca. Se expresan como mediana (rango intercuartílico). RMC: resonancia magnética cardíaca; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. VTD: volumen telediastólico. VTS: volumen telesistólico. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. FR: fracción de regurgitación. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

## 6.2 Estudio de la sincronía ventricular izquierda

### 6.2.1 Variables de función segmentaria (predictivas secundarias)

#### 6.2.1.1 Desplazamiento radial

No hubo diferencias entre los grupos en los valores segmentarios de desplazamiento ni en los tiempos segmentarios al pico de desplazamiento. (tabla IV).

<b>D segmentario pico</b> (mm) (mediana y RIC)	Total (n:39)	Casos (n:13)	Controles (n: 26)	P
S1	34,5 (31 - 38,9)	31,6 (28,1 - 45,7)	35,4 (31 - 38,2)	0,7
S2	34,5 (31 - 39,7)	34,5 (23,7 - 46,6)	35 (31 - 39)	1
S3	35,5 (31,6 - 40,8)	39,5 (31,3 - 53,5)	35 (32,6 - 39,5)	0,3
S4	35 (31 - 42,1)	35 (28,1 - 48,7)	34,7 (31 - 38,4)	0,8
S5	35,3 (31,6 - 42,1)	36,7 (28,9 - 47,6)	35 (31,4 - 41,1)	0,7
S6	36,8 (31,6 - 42)	36,7 (28,1 - 48,6)	36,8 (31,8 - 41,1)	0,8
<b>Tiempo corregido al D segmentario pico</b> (%) (mediana y RIC)				
S1	34,5 (31 - 38,9)	31,6 (28,1 - 45,7)	35,4 (31 - 38,2)	0,7
S2	34,5 (31 - 39,7)	34,5 (23,6 - 46,6)	35 (31 - 39)	1
S3	35,6 (31,6 - 40,8)	39,5 (31,3 - 53,5)	35 (32,6 - 39,5)	0,3
S4	35 (31 - 42,1)	35 (28,1 - 48,7)	34,75 (31 - 38,4)	0,8
S5	35,3 (31,6 - 42,1)	36,7 (28,9 - 47,5)	35 (31,4 - 41,1)	0,7
S6	36,8 (31,6 - 42)	36,7 (28,1 - 48,5)	36,8 (31,9 - 41,1)	0,8

Tabla IV: Variables de desplazamiento radial segmentarias. D: Desplazamiento radial. S1: segmento anterior de ventrículo izquierdo, S2: segmento lateral de ventrículo izquierdo, S3: segmento posterior de ventrículo izquierdo, S4: segmento inferior de ventrículo izquierdo, S5: segmento septal de ventrículo izquierdo y S6: segmento antero-septal de ventrículo izquierdo. Los tiempos de desplazamiento corregidos son los tiempos hasta el pico de desplazamiento radial corregidos por la longitud de ciclo (frecuencia cardíaca). RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

Presentamos dos casos ilustrativos de curvas de desplazamiento radial segmentario (figura 25): una de ellas con sincronía y curvas normales, y la otra de ellas con disincronía y curvas patológicas.

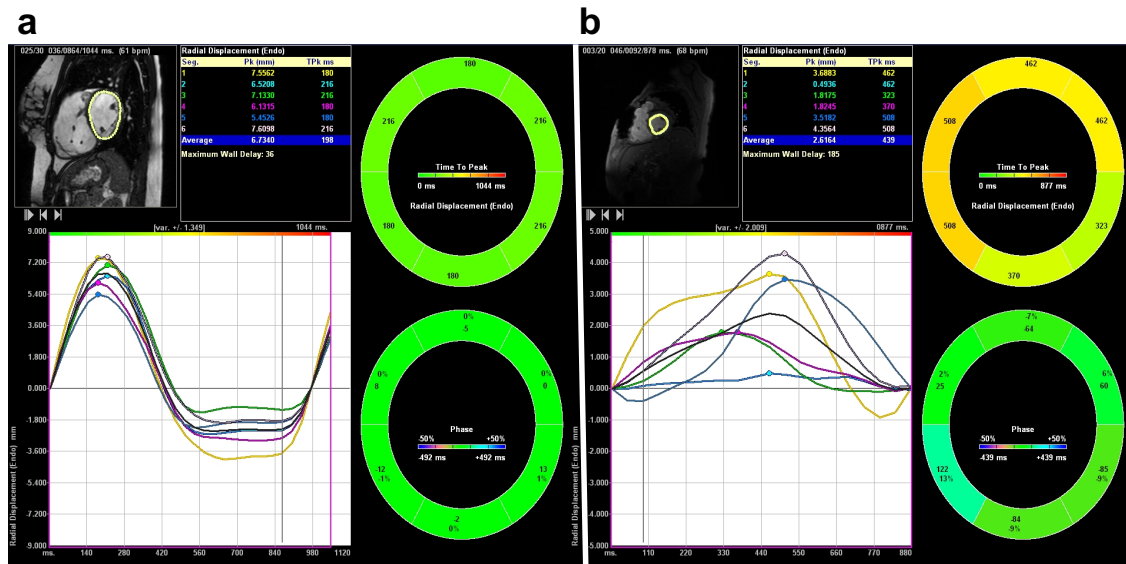


Figura 25: Imágenes obtenidas con el software VVI - Velocity Vector Imaging version 3.03<sup>®</sup> del estudio de desplazamiento radial (D) en un paciente con sincronía (a) y con disincronía ventricular izquierda (b). Los círculos de la esquina superior derecha en (a) y (b) muestran los tiempos al D pico de cada segmento. Los círculos de la esquina inferior derecha en (a) y (b) muestran el D pico relativo de cada segmento. En (a) el D pico y el tiempo al D pico es parecido para cada uno de los 6 segmentos, mientras que en paciente (b) se observan más diferencias.



6.2.1.2 *Strain* circunferencial

Se encontraron diferencias significativas en prácticamente todos los valores de *strain* circunferencial segmentario, sin que esta diferencia cumpliera estándares de significación para el segmento anterior de ventrículo izquierdo. En cambio, no hubo diferencias en los tiempos segmentarios al pico de *strain*. (tabla V).

<b>Strain Circunferencial (SC)_ (%)</b> (mediana y RIC)	Total (n:39)	Casos (n:13)	Controles (n:26)	P
S1	-17,4 (-24,6 - 13)	-13,1 (-21,6 - -10,2)	-19 (-27,2 - -14,8)	0,09
S2	-20,8 (-27 - -12,7)	-14,7 (-19,4 - -7,4)	-22,9 (-28,9 - -15,7)	<0,01
S3	-18,9 (-25,6 - -9,8)	-9,7 (-14,7 - -7,4)	-21 (-27,5 - -16,1)	<0,01
S4	-13 (-19,1 - -6,9)	-6,9 (-17,7 - -3,9)	-13,8 (-19,7 - -9,6)	0,04
S5	-14,6 (-18,7 - -11,4)	-10,6 (-17,6 - -4,4)	-16,4 (-20,8 - -12,8)	0,01
S6	-18 (-23,3 - -15,1)	-16,3 (-18,1 - -6,6)	-19,9 (-24,8 - -15,5)	0,03
<b>Tiempo corregido al SC pico</b> (%) (mediana y RIC)				
S1	35,3 (31,6 – 40,5)	31,6 (28,8 - 43)	35,8 (31,7 – 38,6)	0,4
S2	34,2 (27,7 – 36,8)	30,2 (25,2 – 36,1)	34,5 (32 – 36,9)	0,24
S3	33,3 (30,3 – 39,6)	31 (22,9 – 46,6)	33,7 (31 – 38,5)	0,45
S4	35,3 (31 – 42,1)	40,7 (31,5 – 50,3)	33,1 (31 – 38,4)	0,1
S5	35,5 (30,1 – 43,5)	31,6 (25,6 - 48)	35,7 (31,8 – 42,7)	0,5
S6	34,4 (30,1 – 39,7)	31,6 (26,9 – 52,4)	34,8 (30,8 – 39,5)	0,87

Tabla V: Variables de *strain* circunferencial segmentario. Los tiempos al pico se presentan corregidos por la frecuencia cardiaca (Tiempo corregido = tiempo hasta el SC pico / Longitud de ciclo). SC: *strain* circunferencial. S1: segmento anterior de ventrículo izquierdo, S2: segmento lateral de ventrículo izquierdo, S3: segmento posterior de ventrículo izquierdo, S4: segmento inferior de ventrículo izquierdo, S5: segmento septal de ventrículo izquierdo y S6: segmento antero - septal de ventrículo izquierdo. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

Se presentan dos casos ilustrativos con las curvas de *strain* circunferencial segmentario (figura 26); una de ellas con sincronía y curvas normales, y la otra de ellas con disincronía y curvas patológicas.

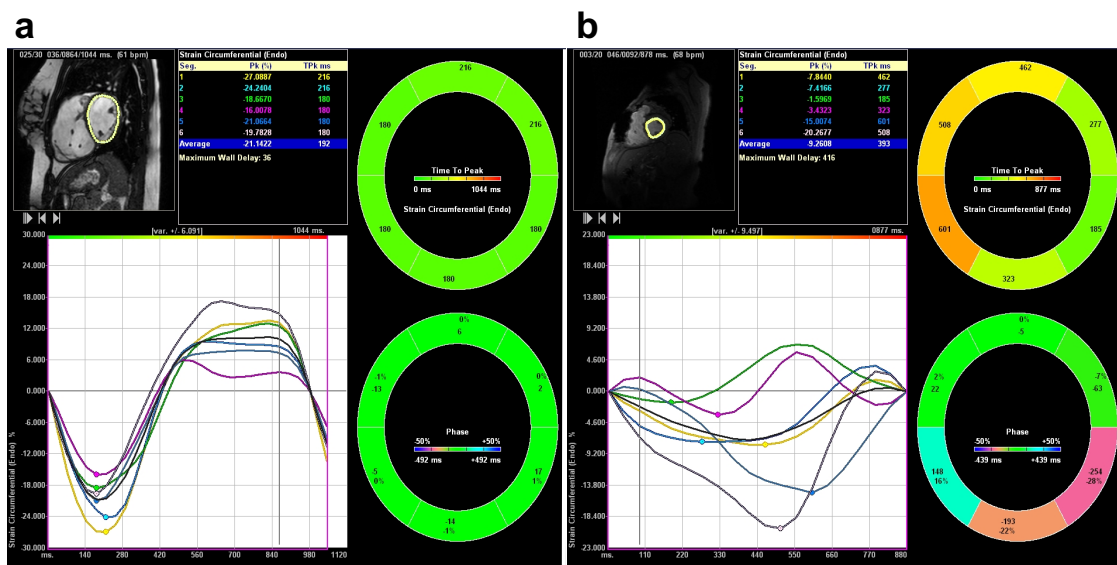


Figura 26: Imágenes obtenidas con el software VVI- Velocity Vector Imaging version 3.03<sup>®</sup> del estudio de *strain* circunferencial (SC) en un paciente con sincronía (a) y con disincronía ventricular izquierda (b). Los círculos de la esquina superior derecha en (a) y (b) muestran los tiempos al SC pico de cada segmento. Los círculos de la esquina inferior derecha en (a) y (b) muestran el SC pico relativo de cada segmento. En (a) el SC pico y el tiempo al SC pico es parecido para cada uno de los 6 segmentos, mientras que en paciente (b) se observan más diferencias.

6.2.1.3 *Strain* radial

Se encontraron diferencias significativas entre grupos en todos los valores de *strain* radial segmentario, estando más deteriorados en los casos que en los controles. En cambio, no hubo diferencias en los tiempos segmentarios al pico de SR. (tabla VI).

<b>Strain Radial (SR)</b> (%) (mediana y RIC)	Total (n:39)	Casos (n:13)	Controles (n:26)	P
S1	38,7 (20,6 – 51,1)	18,8 (15,8 – 36,4)	42 (29,1 – 57,5)	<0,01
S2	35,4 (23,5 – 48)	23,5 (12,8 – 32,5)	44,8 (30,2 – 58,4)	<0,01
S3	28,3 (16,3 – 35,2)	17,8 (7,1 – 26,3)	32,5 (18,8 – 40,8)	<0,01
S4	18,1 (10,3 – 24,6)	12,9 (8,1 – 20,2)	19,6 (14,6 – 29,6)	0,04
S5	15,7 (8,8 – 26,9)	12,4 (6,3 – 17,8)	18,4 (11,9 – 27,6)	0,03
S6	23,7 (11,6 – 33,4)	15,3 (6,9 – 22,3)	26,8 (18,8 – 35)	<0,01
<b>Tiempo corregido al SR pico</b> (%) (mediana y RIC)				
S1	35,6 (31 – 40,5)	35,3 (21,7 – 48,7)	35,9 (32,5 – 38)	0,8
S2	35,5 (30,2 – 43,2)	36,9 (26,3 – 53,9)	35,4 (31,5 – 39,9)	0,87
S3	35,4 (30,3 – 40,5)	36,9 (31,5 – 54,7)	35,4 (29,6 – 39,9)	0,28
S4	38,2 (32,8 – 47,5)	46,2 (33,6 – 57,6)	37 (32,7 – 43,8)	0,1
S5	39,7 (32,7 – 48,6)	44,7 (30,8 – 52)	38,8 (33,2 – 44,9)	0,34
S6	36,2 (29,2 – 44,8)	32,7 (27,7 – 49,1)	37,1 (32,7 – 43,1)	0,59

Tabla VI: Variables de *strain* radial segmentario. Los tiempos al pico se presentan corregidos por la frecuencia cardíaca (Tiempo corregido = tiempo hasta el SR pico / Longitud de ciclo). SR: *strain* radial. S1: segmento anterior de ventrículo izquierdo, S2: segmento lateral de ventrículo izquierdo, S3: segmento posterior de ventrículo izquierdo, S4: segmento inferior de ventrículo izquierdo, S5: segmento septal de ventrículo izquierdo y S6: segmento antero - septal de ventrículo izquierdo. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

Se presentan dos casos ilustrativos con las curvas de *strain* radial segmentario (figura 27); una de ellas con sincronía y curvas normales, y la otra con disincronía y curvas patológicas.

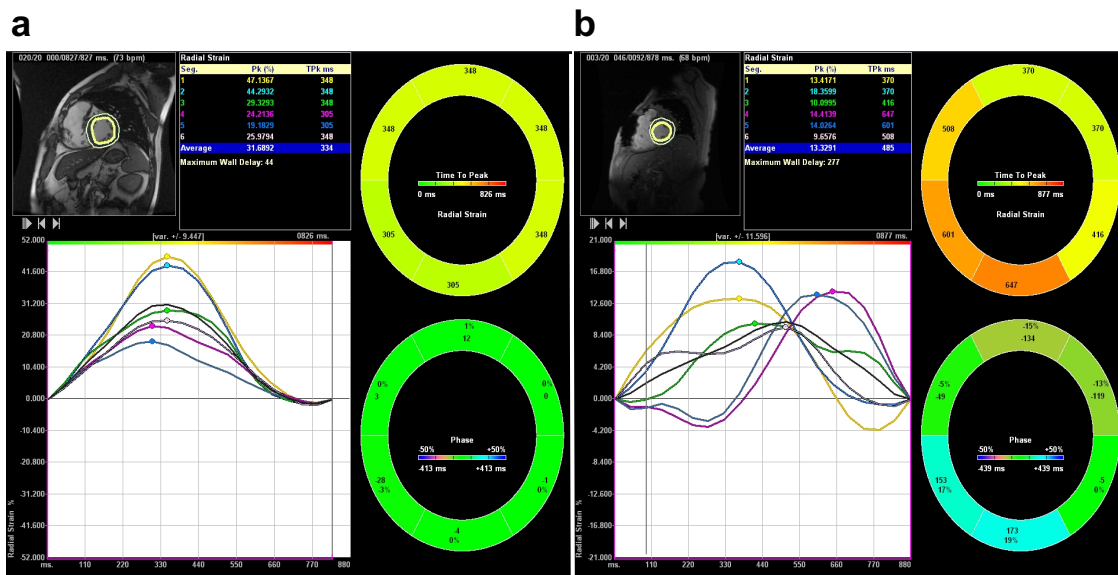


Figura 27: Imágenes obtenidas con el software *VVI- Velocity Vector Imaging* version 3.03<sup>®</sup> del estudio de *strain* radial (SR) en un paciente con sincronía (a) y con disincronía ventricular izquierda (b). Los círculos de la esquina superior derecha en (a) y (b) muestran los tiempos al SR pico de cada segmento. Los círculos de la esquina inferior derecha en (a) y (b) muestran el SR pico relativo de cada segmento. En (a) el SR pico y el tiempo al SC pico es parecido para cada uno de los 6 segmentos, mientras que en paciente (b) se observan más diferencias.

## 6.2.2 Variables de sincronía y función global (predictivas primarias)

### 6.2.2.1 Desplazamiento radial

Los datos obtenidos sobre el desplazamiento radial global se muestran en la tabla VII y figuras 28 y 29. No hubo diferencias entre grupos en los valores medios de desplazamiento ni en tiempos medios al pico de desplazamiento. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la desviación estándar y en la diferencia segmentaria máxima de los tiempos al pico de desplazamiento.

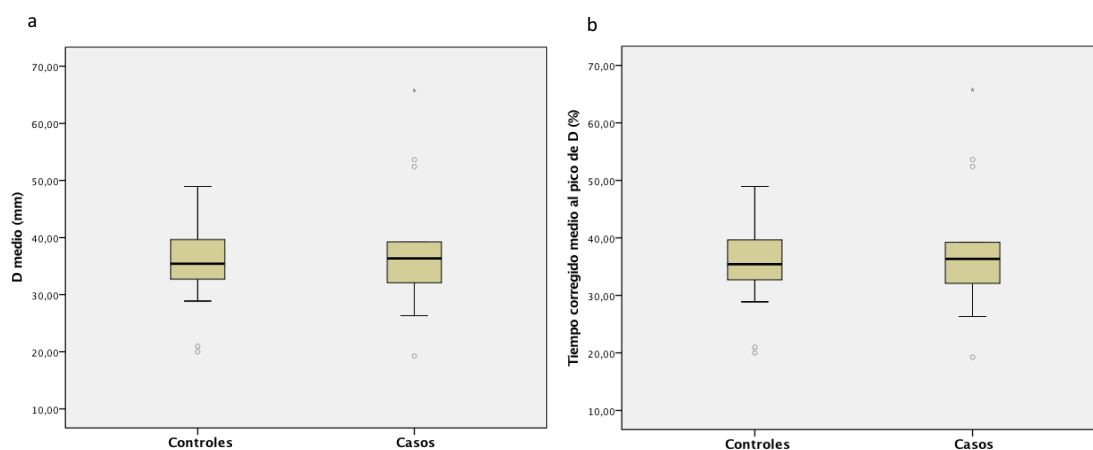


Figura 28: Desplazamiento radial medio (a) y tiempo medio al pico de desplazamiento en radial medio corregido por la longitud de ciclo (b). D: desplazamiento radial.

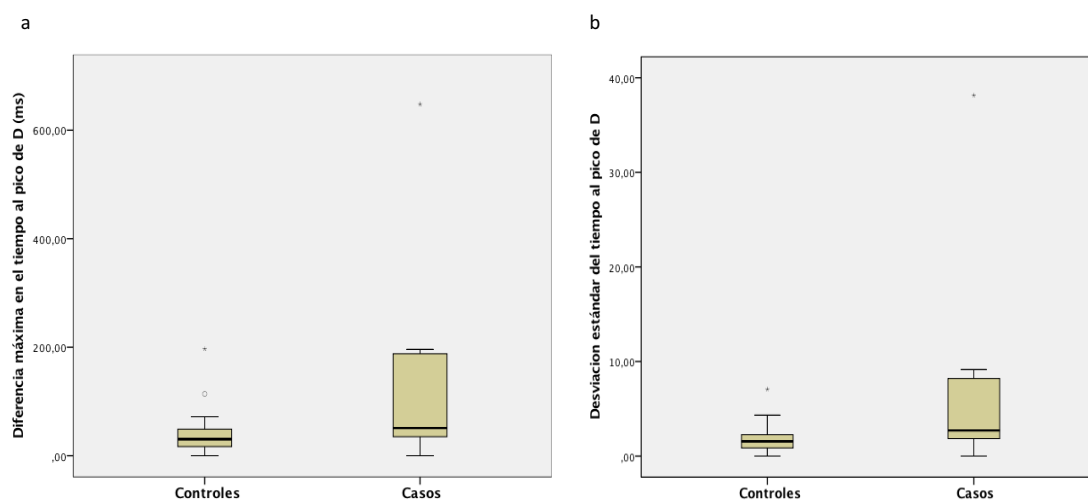


Figura 29: Diferencia máxima segmentaria en los tiempos (a) y desviación estándar del tiempo (b) al pico de desplazamiento. D: desplazamiento radial.

	Total (n:39)	Casos (n:13)	Controles (n: 26)	p
D pico medio (mm)	35,9 (32 – 39,6)	36,3 (31,7 – 45,8)	35,4 (32,3 - 40)	0,8
Tiempo medio al D segmentario pico corregido (ms)	35,9 (32 - 39)	36,3 (31,7 – 45,8)	35,4 (32,3 - 40)	0.8
Diferencia máxima segmentaria en el tiempo al D pico (ms)	35 (18 - 61)	51 (32,5 - 191)	30,5 (16 - 49)	0.03
DS del tiempo al D pico	16,4 (8,9 – 26,3)	26,3 (14 – 68,2)	12,5 (6,8 – 19,7)	0,03
DS del tiempo corregido al D pico	1,8 (1 – 3,8)	2,7 (1,7 – 8,6)	1,56 (0,8 – 2,5)	0.02

Tabla VII: Variables de desplazamiento radial globales. Se expresan los datos como mediana (rango intercuartílico). D: Desplazamiento radial. DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

6.2.2.2 *Strain* circunferencial

El valor medio de *strain* circunferencial fue distinto entre los grupos; en los casos fue de -11,4 % (rango -26 a -1,3 %) y en los controles de -19,7 % (-31,6 a -9,2 %) ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencias en el valor medio de los tiempos al pico de SC.(figura 30)

Se encontraron diferencias significativas entre grupos en la desviación estándar y la diferencia segmentaria máxima de los tiempos al pico de *strain* (4,5 vs 2,5; 94 vs 46% , en casos vs controles) ( $p < 0,01$ ). Los datos de SC global se presentan en la tabla VIII y su distribución en la figura 30 y 31.

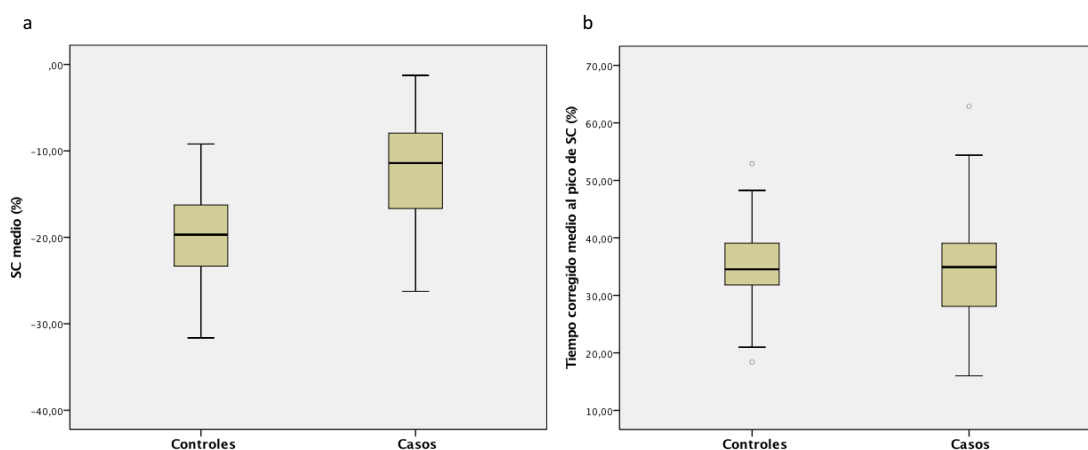


Figura 30: *Strain* circunferencial medio (a) y tiempo medio al pico de *strain* circunferencial medio corregido por la longitud de ciclo (b). SC: *strain* circunferencial.

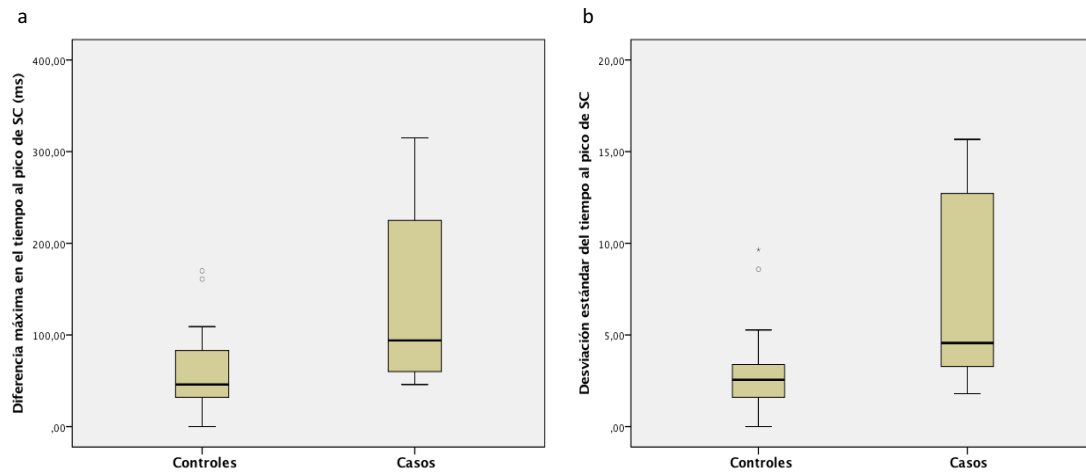


Figura 31: Diferencia máxima segmentaria en los tiempos (a) y desviación estándar del tiempo (b) al pico de *strain* circunferencial. SC: *strain* circunferencial.

	Total (n:39)	Casos (n:13)	Controles (n:26)	p
SC medio	-18 (-21,6 - -11,4)	-11,4 (-17,4 - -7,9)	-19,7 (-23,3 - -16)	<0,01
Tiempo medio al pico de SC	34,6 (31,44 - 39)	34,9 (27 - 45,5)	34,5 (31,7 - 39,1)	0,87
Diferencia máxima en el tiempo al pico de SC (ms)	59 (34 - 104)	94 (59,5 - 254)	46 (31,5 - 84,7)	<0,01
DS del tiempo al pico de SC	25,1 (15,7 - 36,3)	37,8 (24,1 - 105,1)	20,3 (13,1 - 33,2)	<0,01
DS del tiempo al pico SC corregido	3,2 (1,8 - 4,6)	4,5 (3,2 - 12,7)	2,55 (1,6 - 3,5)	<0,01

Tabla VIII: Variables de *strain* circunferencial globales. Se expresan los datos como mediana (rango intercuartílico). SC: *strain* circunferencial. DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).



6.2.2.3 *Strain* radial

El valor de *strain* radial pico medio de los casos fue de 17,1% (rango 5.3% a 49%) y de los controles de 31,9% (rango 7,3% a 59%) ( $p < 0.01$ ). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la media de los tiempos al pico de SR, tampoco en la desviación estándar y la diferencia máxima de los tiempos al pico de SR. (tabla IX y figuras 32 y 33).

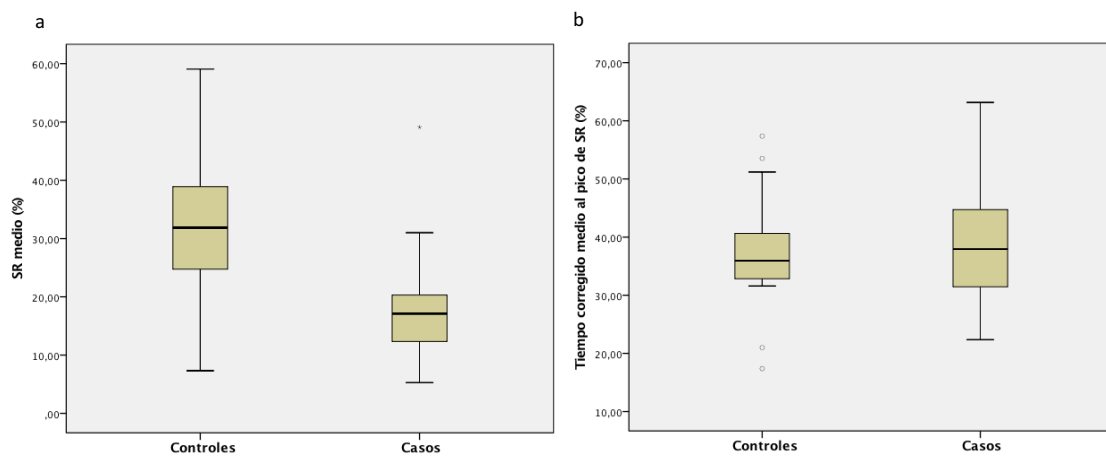


Figura 32: *Strain* radial medio (a) y tiempo medio al pico de *strain* radial medio corregido por la longitud de ciclo (b). SR: *strain* radial.

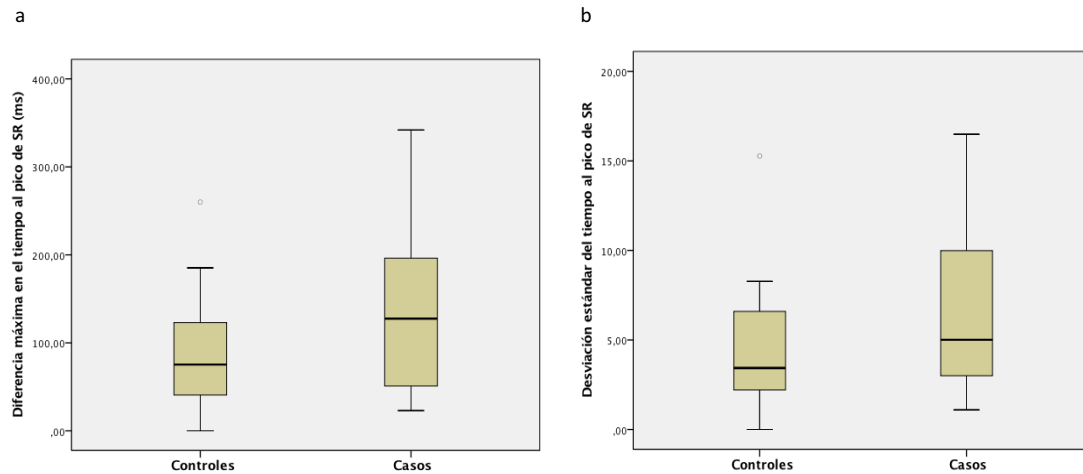


Figura 33: Diferencia máxima segmentaria en los tiempos (a) y desviación estándar del tiempo (b) al pico de *strain* radial. SR: *strain* radial.

	Total (n:39)	Casos (n:13)	Controles (n:26)	p
Strain radial medio	28,22 (17,1 – 38,9)	17,1 (11,8 – 21,4)	31,9 (24,3 - 39)	<0,01
Tiempo medio al pico de SR	36,2 (32,8 – 41,9)	37,9 (29,2 – 49,7)	35,9 (32,8 – 40,6)	0,54
Diferencia máxima segmentaria del tiempo al pico de SR (ms)	77,2 (40,7 – 152,7)	127,5 (44,2 – 202,7)	75,4 (38,7 – 126,2)	0,15
DS del tiempo al SR pico	29,6 (17,6 - 61)	48,3 (17 – 83,7)	28,3 (0-116)	0,14
DS del tiempo al SR pico corregido	3,7 (2,2 – 7,7)	5 (2,5 – 10,4)	3,4 (2 – 6,6)	0,13

Tabla IX: Variables de *strain* radial globales. Se expresan los datos como mediana (rango intercuartílico). SR: *strain* radial. DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartílico (p25 - p75).

### **6.3 Estudio de las variables predictivas asociadas a mal pronóstico clínico**

Se evaluaron en profundidad las variables asociadas de forma significativa a mal pronóstico clínico en el estudio univariante.

#### **6.3.1 Variables de sincronía global (predictivas primarias)**

Las variables de sincronía ventricular izquierdas globales (predictivas primarias) que mostraron diferencias en el estudio univariante fueron: las diferencias máximas segmentarias y las desviaciones estándar de los tiempos al valor pico de D y de SC, así como el SC y el SR medio.

El área bajo la curva ROC fue de 0,8 ( $p < 0,01$ , IC95%: 0,67 - 0,94) para la diferencia segmentaria máxima en los tiempos al SC pico, y para la desviación estándar de los tiempos al SC pico. La diferencia segmentaria máxima y la desviación estándar de los tiempos al D pico tuvieron un área bajo la curva ROC de 0,71 ( $p = 0,03$ , IC95%: 0,52 - 0,89) y 0,72 ( $p = 0,02$ , IC95%: 0,53 - 0,91), respectivamente. (figura 34).

En cambio, los valores de SC y SR medio presentaron áreas bajo la curva ROC peores; de 0,43 ( $p = 0,1$ , IC95%: 0,22 - 0,65) para el SC, y de 0,56 ( $p = 0,11$ , IC95%: 0,34 - 0,78) para el SR.

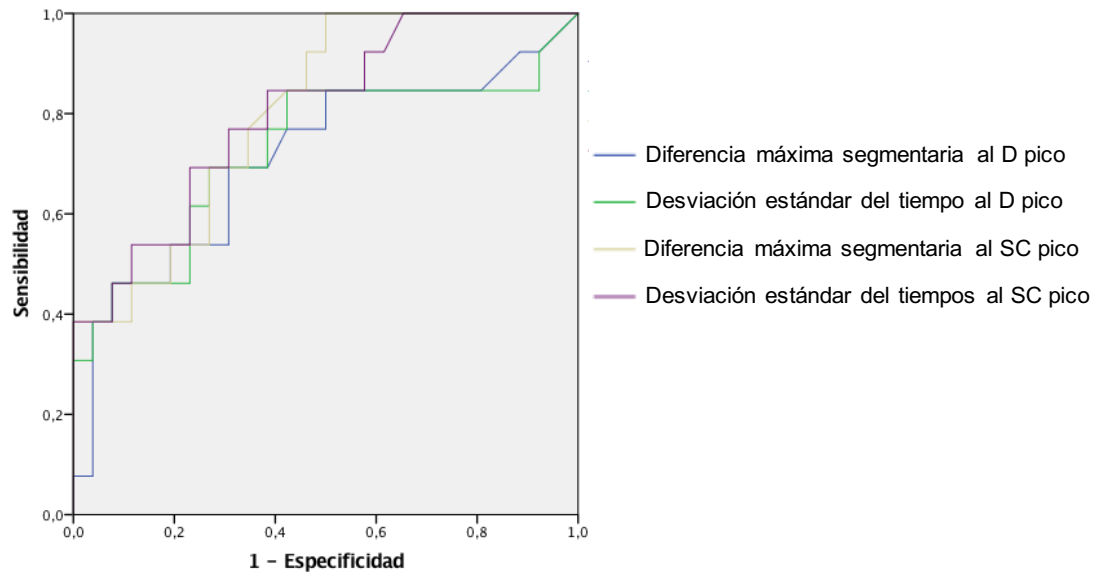


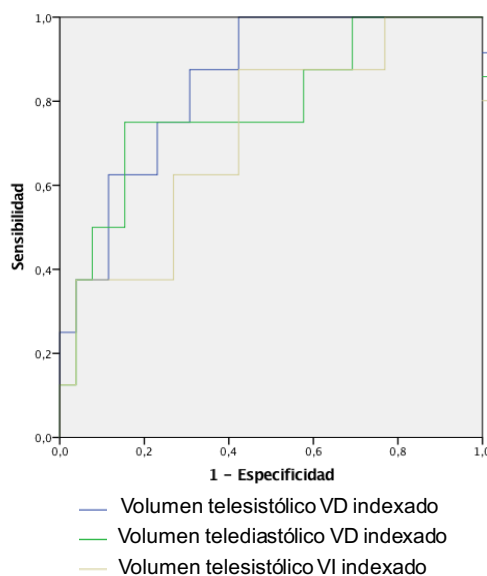
Figura 34: Curvas ROC de las variables predictivas primarias frente al mal pronóstico clínico. D: desplazamiento radial. SC: *strain* circunferencial. Las áreas bajo a curva se describen en el texto.

En un modelo de regresión logística incluyendo dichas variables, ninguna de ellas mostró aportar mayor discriminación sobre la otra. De ellas, la variable asociada de forma independiente más fuertemente al mal pronóstico clínico, fue la diferencia máxima en el tiempo al SC pico (OR= 1,01, IC95% OR = 1- 1,03,  $p=0.01$ , ROC= 0,8).

### 6.3.2 Variables volumétricas y funcionales ventriculares

En el estudio univariante se asociaron a mal pronóstico clínico el VTD indexado y el VTS indexado de VD, el VTS indexado de VI, y la fracción de eyección disminuída de VI y de VD. A continuación se muestran las curvas ROC de estas variables (figura 35). El área bajo la curva ROC fue de 0,84 ( $p < 0,01$ , IC95%: 0,71 - 0,98) para el VTS indexado de VD, 0,78 ( $p = 0,01$ , IC95%: 0,59 - 0,97) para el VTD indexado de VD y 0,78 ( $p < 0,01$ , IC95%: 0,63 - 0,94) para la FEVD. La FEVI y el VTS indexado de VI tuvieron un área bajo la curva ROC de 0,73 ( $p = 0,02$ , IC95%: 0,53 - 0,93) y de 0,72 ( $p = 0,06$ , IC95%: 0,52 - 0,92), respectivamente.

a) Mal pronóstico clínico- Volúmenes ventriculares



b) Mal pronóstico clínico- Disfunción ventricular

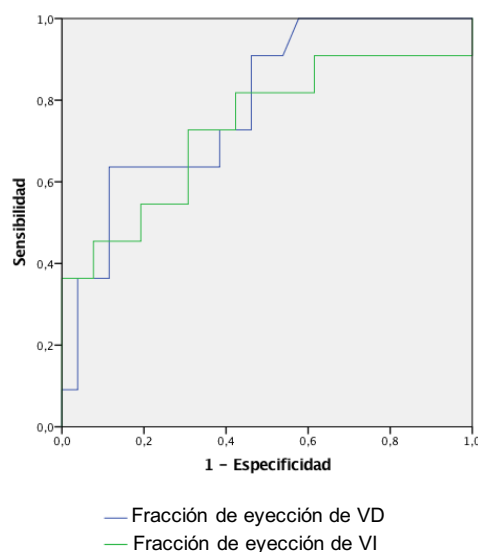


Figura 35: Curvas ROC de (a) las variables morfológicas y de (b) función ventricular frente al mal pronóstico clínico. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. Las áreas bajo a curva se describen en el texto.

### 6.3.3 Modelo predictivo

Con carácter exploratorio, se construyó un modelo multivariante predictivo incorporando al mismo las variables volumétricas y las de sincronía ventricular más fuertemente asociadas al mal pronóstico clínico. El VTS indexado de VD y la diferencia máxima segmentaria en el tiempo al pico de SC mostraron ser las mejores variables independientes predictivas de mal pronóstico clínico ( $p < 0,01$ ). (tabla X).

	OR	IC95% OR	<i>p</i>
Diferencia máxima segmentaria en tiempo al pico de SC	1,02	1 - 1.04	0,06
VTS de VD indexado	1,03	1 - 1.07	0,01

Tabla X: Modelo predictivo multivariante: índices asociados a mortalidad / taquicardia ventricular. El modelo incluye: Volumen telesistólico indexado de VD y la diferencia máxima segmentaria en tiempo al pico de SC. VTS = Volumen telesistólico. IC = Intervalo de confianza.

Para establecer el valor predictivo del modelo a través de las probabilidades predichas para dicho modelo, se estableció la corrección correspondiente en el término independiente, a causa de que el diseño del estudio es casos y control ya que el riesgo basal, estimado mediante el término independiente en el modelo de Regresión logística Binaria podría estar mal estimado. Dado que la prevalencia estimada de eventos en población con TdF era de  $13 / 440 \sim 3\%$ , y que coincide con la prevalencia estimada de eventos en la literatura,<sup>125</sup> el número de casos del estudio 13, de controles 26 y el valor del

término independiente sin corregir de -6,147, el valor del término independiente corregido fue de -8,93.

Por lo tanto, la probabilidad estimada del mal pronóstico clínico obtenida con el modelo es la siguiente:

$$P(\text{mal pronóstico clínico}) = 1 / 1 + \exp^{8,93 - 0,021 (a) - 0,037 (b)}$$

- (a) Diferencia máxima en los tiempos al pico de *strain* circunferencial.
- (b) VTS indexado de ventrículo derecho.

El modelo predictivo de mal pronóstico clínico (evolución a taquicardia ventricular sostenida o mortalidad) presentó un área bajo la ROC de 0,89 (IC95% de 0,78 -1). (figura 36).

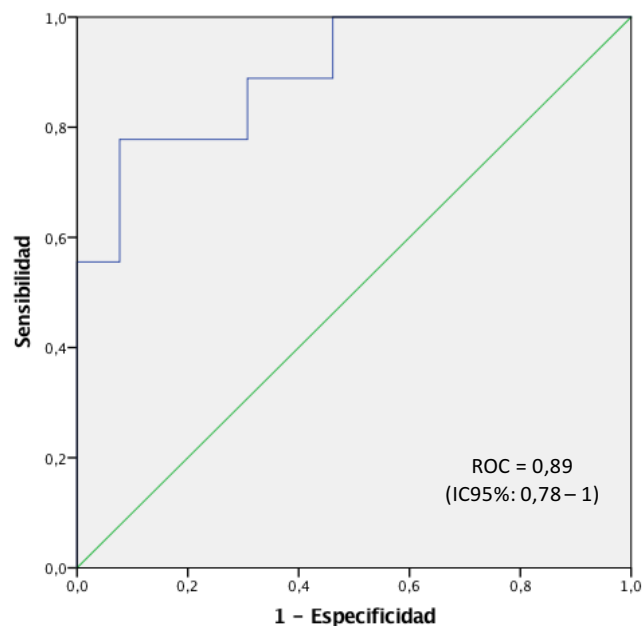


Figura 36: Curva ROC del modelo predictivo de mal pronóstico clínico que incluye la diferencia máxima segmentaria en los tiempos al pico de SC y el VTS indexado de VD.

En las figuras 37 y 38 se representan las curvas de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo.

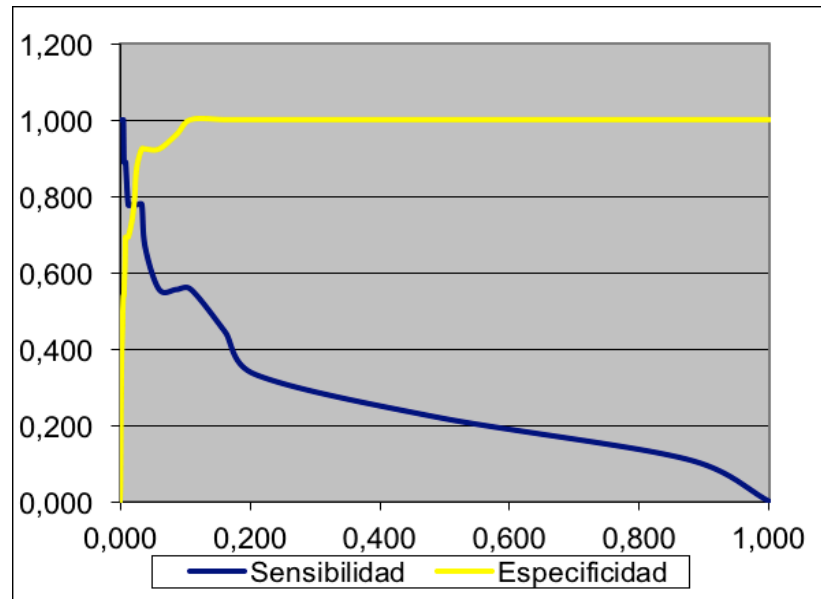


Figura 37: Curvas de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de mal pronóstico clínico.

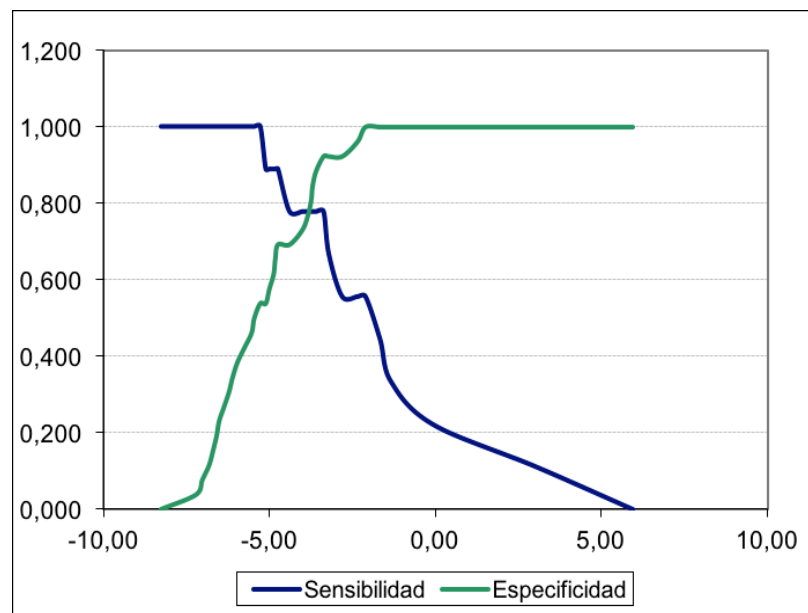


Figura 38: Curva de sensibilidad y especificidad del modelo predictivo de mal pronóstico clínico expresado en función del score o probabilidad estimada ( $P(\text{mal pronóstico clínico}) = 1 / 1 + \exp 8,93 - 0,021(a) - 0,037(b)$ ), siendo (a) = Diferencia máxima en los tiempos al pico de strain circunferencial, y (b) = VTS indexado de ventrículo derecho obtenida en el mismo.



Con un valor umbral, establecido por el punto de corte en el modelo de 0,034, en términos de probabilidad, que equivale a un valor de -3,37 en el score; la sensibilidad (S) fue de 0,78, especificidad (E) de 0,92, y valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de 0,78 y de 0,92, respectivamente. Con un valor umbral, establecido por el punto de corte en el modelo de 0,009, en términos de probabilidad, que equivale a un valor de -4,74 en el score; la sensibilidad aumentó ( $S = 0,88$ ) a la vez que disminuyó la especificidad ( $E = 0,69$ ) y el valor predictivo positivo de la prueba ( $VPP = 0,5$ ;  $VPN = 0,94$ ).

Con un valor umbral, establecido por el punto de corte en el modelo de 0,10, en términos de probabilidad, que equivale a un valor de -2,1 en el score; a pesar de disminuir la sensibilidad ( $S = 0,55$ ), la especificidad y los valores predictivos aumentaron ( $E = 1$ ,  $VPN = 0,87$ ,  $VPP = 1$ ).

Un valor en el score predictivo de -2,1 o menor identificó pacientes que no tuvieron un mal pronóstico clínico. Los valores positivos en el score los presentaron únicamente pacientes con mala evolución clínica (taquicardia ventricular o muerte en el seguimiento). La figura 39 muestra la distribución del score en los casos y controles.

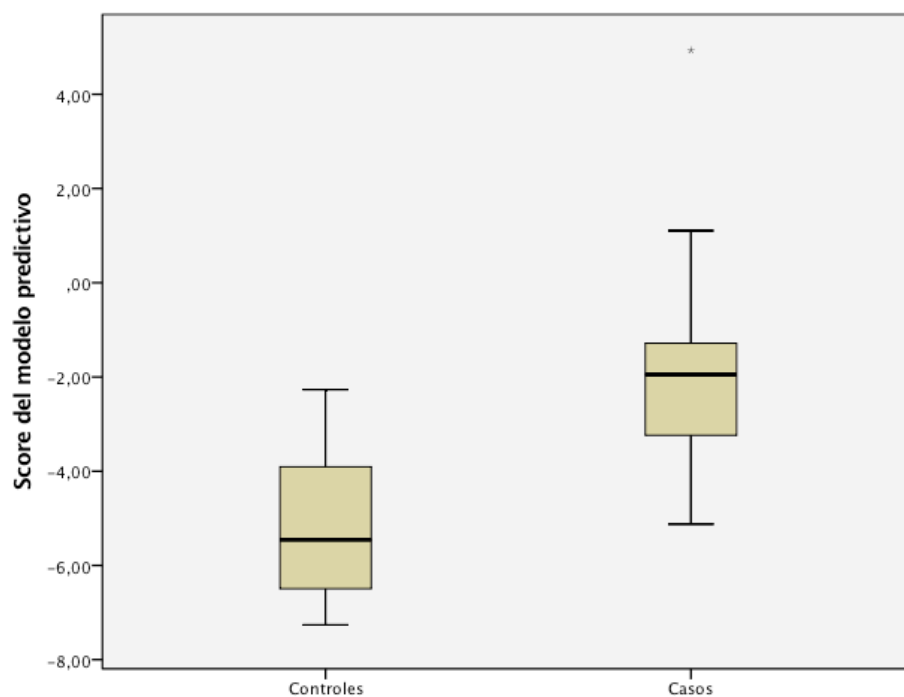


Figura 39: Valores obtenidos en el *score* predictivo de mal pronóstico clínico.

## **6.4 Análisis secundario: correlación entre las variables de sincronía, volumétricas y de función ventricular**

### **6.4.1 Estudio de correlación entre las variables de sincronía y la función ventricular**

Las variables de sincronía ventricular izquierda que se correlacionaron con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho se muestran en la tabla XI.

La función ventricular izquierda evaluada mediante la fracción de eyección de ventrículo izquierdo se correlacionó de forma significativa con el *strain* circunferencial y radial medio, la diferencia máxima en los tiempos al pico de D y la desviación estándar de los tiempos al valor pico de D, SC y SR.

La función ventricular derecha evaluada mediante la fracción de eyección de ventrículo derecho se correlacionó de forma significativa con el *strain* circunferencial y radial medio, la diferencia máxima de los tiempos al pico de SC y SR, y la desviación estándar de los tiempos al pico de D, SC y SR. (tabla XI).

En un análisis de regresión lineal realizado con las variables de sincronía ventricular izquierda correlacionadas de forma significativa con la función ventricular izquierda y derecha, el *strain* circunferencial medio fue el parámetro más estrecha e inversamente relacionado con la fracción de eyección de ambos ventrículos (tabla XII y figura 40).

		FEVI		FEVD	
		Rho	p	Rho	P
Valor segmentario medio de:	D	-0,05	0,75	0,18	0,26
	SC	-0,67	<0,01	-0,64	<0,01
	SR	0,38	0,01	0,53	<0,01
Diferencia máxima de los tiempos al valor pico de:	D	-0,38	0,02	-0,29	0,07
	SC	-0,29	0,07	-0,32	0,05
	SR	-0,26	0,11	-0,52	<0,01
Desviación estándar de los tiempos al valor pico de:	D	-0,42	<0,01	-0,34	0,03
	SC	-0,33	0,04	-0,34	0,04
	SR	-0,32	0,05	-0,44	<0,01

Tabla XI: Correlación entre las variables de sincronía ventricular izquierda global y la función ventricular izquierda y derecha. Ro: Coeficiente de correlación de Spearman; D: desplazamiento radial; SC: *strain* circunferencial; SR: *strain* radial; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

	FEVI		FEVD	
	( $\beta$ )	p	( $\beta$ )	p
<i>Strain</i> circunferencial medio	-1	< 0,01	-1,28	< 0,01

Tabla XII: Análisis de regresión lineal entre la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y ventrículo derecho, y las variables de sincronía predictivas globales. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

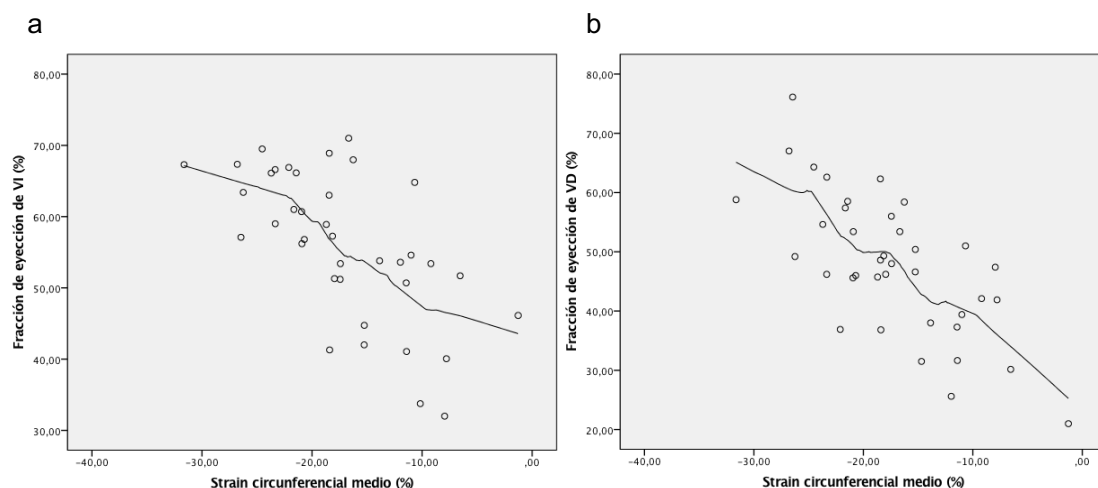


Figura 40: Diagramas de dispersión con líneas de ajuste de Loes de los valores de *strain* circunferencial medio de ventrículo izquierdo frente a la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (a), y frente a la fracción de eyección de ventrículo derecho (b). VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

### 6.4.2 Estudio de correlación entre las variables volumétricas y de función ventricular

Se realizó un análisis de correlación con las variables volumétricas y de función ventricular obtenidas mediante RMC. Se observó una correlación significativa de la fracción de eyección de VI y VD, y todas las variables evaluadas a excepción de la fracción de regurgitación pulmonar. (Tabla XIII).

	FEVI			FEVD	
	Rho	p		Rho	P
VTD indexado de VD (mL/m <sup>2</sup> )	-0,39	0,02	VTD indexado de VD (mL/m <sup>2</sup> )	-0,71	<0,01
VTS indexado de VD (mL/m <sup>2</sup> )	-0,43	0,01	VTS indexado de VD (mL/m <sup>2</sup> )	-0,87	<0,01
VTD indexado de VI (mL/m <sup>2</sup> )	-0,51	<0,01	VTD indexado de VI (mL/m <sup>2</sup> )	-0,33	0,05
VTS indexado de VI (mL/m <sup>2</sup> )	-0,85	<0,01	VTS indexado de VI (mL/m <sup>2</sup> )	-0,59	<0,01
FEVD (%)	0,57	<0,01	FEVI (%)	0,57	<0,01

Tabla XIII: Correlación entre las variables de volumétricas y de función ventricular izquierda y derecha. Ro: Coeficiente de correlación de Spearman. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. VTD: volumen telediastólico. VTS: volumen telesistólico.

En el análisis de regresión lineal que incorpora las variables volumétricas al modelo, el VTS indexado de VD fue la variable más estrechamente relacionada con la fracción de eyección de VD, y el VTS indexado de VI con la fracción de eyección de VI (tabla XIV y figura 41).

	FEVI			FEVD	
	( $\beta$ )	p		( $\beta$ )	P
VTS indexado de VI	-0,36	<0,01	VTS indexado de VD	-0,19	<0,01

Tabla XIV: Análisis de regresión lineal entre la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y ventrículo derecho, y las variables de sincronía predictivas globales, incorporando las variables volumétricas al modelo. VTS: volumen telesistólico. VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

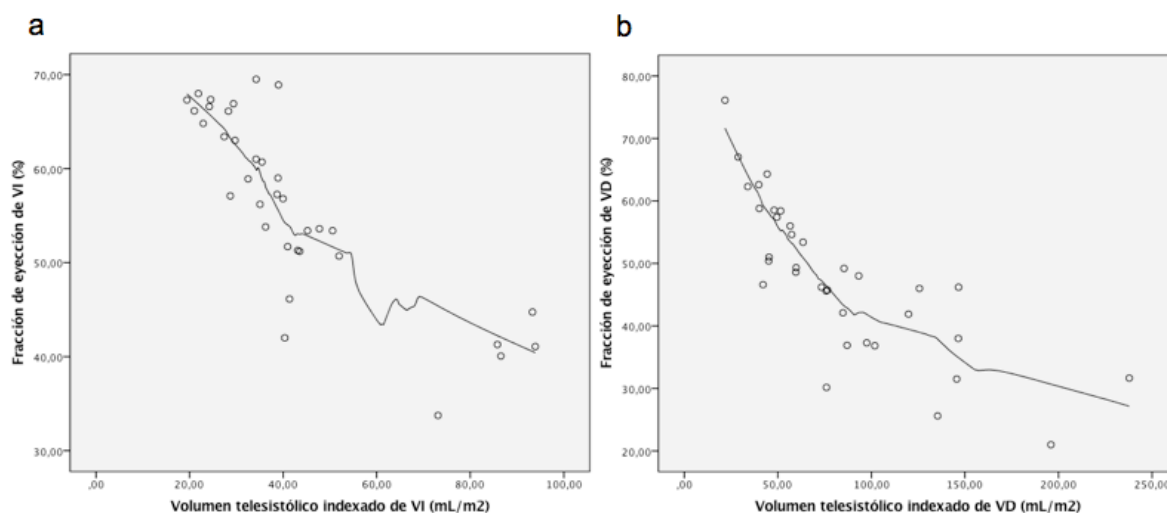


Figura 41: Diagramas de dispersión con líneas de ajuste de Loes de los valores de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo con el volumen telesistólico indexado de ventrículo izquierdo (a), y de la fracción de eyección de ventrículo derecho con el volumen telesistólico indexado de ventrículo derecho (b). VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

#### **6.4.3 Estudio de correlación entre el intervalo QRS y las variables volumétricas y de sincronía ventricular**

El intervalo QRS se correlacionó significativamente con el VTS indexado de VD (Rho: 0,42;  $p = 0,01$ ), el VTS indexado de VD (Rho: 0,41;  $p = 0,02$ ) e inversamente con la FEVD (Rho: -0,46;  $p < 0,01$ ). No se correlacionó de forma significativa con ninguna de las restantes variables volumétricas y funcionales.

Los resultados del estudio de correlación entre las variables de sincronía global (variables predictivas primarias) y el intervalo QRS se muestran en la tabla XV.

Se observó una relación directa entre la DMT al pico de SC y SR, y la duración del intervalo QRS. A mayor diferencia segmentaria en los tiempos al pico de *strain* circunferencial y de *strain* radial, mayor duración del intervalo QRS (Rho: 0,32;  $p = 0,05$  y Rho: 0,41;  $p = 0,01$ ).



		Intervalo QRS	
		Rho	p
<b>Desplazamiento</b>	Valor medio	0,05	0,76
	DMT al valor pico	0,3	0,07
	DS de tiempo al valor pico	0,24	0,15
<b>Strain circunferencial</b>	Valor medio	0,27	0,1
	DMT al valor pico	0,32	0,05
	DS de tiempo al valor pico	0,28	0,09
<b>Strain radial</b>	Valor medio	-0,23	0,17
	DMT al valor pico	0,41	0,01
	DS de tiempo al valor pico	0,3	0,07

Tabla XV: Correlación entre las variables de sincronía globales (predictivas primarias) con el intervalo QRS. Ro: coeficiente de correlación de *Spearman*; D: desplazamiento; SC: *strain* circunferencial; SR: *strain* radial; DMT: diferencia máxima segmentaria en los tiempos; DS: desviación estándar.

#### 6.4.4 Estudio de correlación entre la fracción de regurgitación pulmonar y las variables volumétricas y de sincronía ventricular

Entre las variables volumétricas y de función ventricular, la fracción de regurgitación pulmonar se correlacionó únicamente de forma significativa con el VTD indexado de VD (Rho: 0,38;  $p = 0,02$ ).

En cuanto al estudio de correlación con las variables de disincronía global (tabla XVI), sólo se demostró una correlación significativa de la fracción de regurgitación con la desviación estándar de los tiempos segmentarios al pico de *strain* circunferencial (Rho: 0,38;  $p = 0,02$ ).

		FR pulmonar	
		Rho	p
<b>Desplazamiento</b>	Valor medio	-0,10	0,55
	DMT al valor pico	-0,05	0,78
	DS de tiempo al valor pico	0,01	0,92
<b>Strain circunferencial</b>	Valor medio	-0,09	0,6
	DMT al valor pico	0,28	0,09
	DS de tiempo al valor pico	0,38	0,02
<b>Strain radial</b>	Valor medio	0,18	0,3
	DMT al valor pico	0,006	0,97
	DS de tiempo al valor pico	0,02	0,91

Tabla XVI: Correlación entre las variables de sincronía globales (predictivas primarias) con la fracción de regurgitación pulmonar. Ro: coeficiente de correlación de Spearman; D: desplazamiento; SC: *strain* circunferencial; SR: *strain* radial; DMT: diferencia máxima segmentaria en los tiempos; DS: desviación estándar. FR: fracción de regurgitación.

## 7. DISCUSIÓN

Este trabajo muestra que la técnica de *Vector – Velocity – Imaging* (VVI), aplicada a imágenes de resonancia magnética cardíaca (RMC), permite identificar índices de disincronía ventricular izquierda en pacientes intervenidos de Tetralogía de Fallot (TdF). Estos índices, además, se asocian a mal pronóstico clínico (mortalidad y taquicardia ventricular sostenida) en estos pacientes.

### 7.1 Evaluación de la disincronía ventricular izquierda mediante *tracking* tisular en imágenes de RMC

La RMC es una técnica bien establecida para la valoración del volumen y la función sistólica del ventrículo izquierdo,<sup>117</sup> siendo además una técnica que, en comparación con la ecocardiografía, aporta mayor reproducibilidad en sus medidas y carece de restricciones de ventana.<sup>47</sup> La valoración cuantitativa de la mecánica segmentaria ventricular con RMC mediante técnicas de referencia (HARP - *tagged* resonancia magnética), requiere secuencias adicionales de adquisición, son laboriosas, no están disponibles en muchos centros y necesitan de experiencia y tiempo para el análisis en un segundo tiempo, por lo que son técnicas útiles y empleadas en investigación pero que no son prácticas en el escenario clínico.

Recientemente ha aparecido nuevo *software* diseñado para el análisis de *strain* ventricular y aplicable a imágenes cine - EG de RMC, como lo son las

secuencias de precesión libre en estado estacionario (SSFP).<sup>121,122</sup> Esta técnica, denominada *tracking* tisular, empleada en este trabajo, permite un análisis rápido en un segundo tiempo, de la mecánica ventricular, con un manejo fácil y cómodo, por lo que es cada vez más empleada en distintas publicaciones y a nivel clínico.<sup>123</sup> Además, permite el análisis de la mecánica ventricular derecha, generalmente no valorable, ya que el ventrículo derecho no se visualiza adecuadamente con ecocardiografía por limitaciones de ventana. Por otro lado, las secuencias de RMC permiten obtener información sobre la anatomía venosa, la presencia de escaras y su transmuralidad, a la vez que se obtiene información de la mecánica segmentaria y localización de los segmentos más retrasados, de cara a la colocación ideal del electrodo de estimulación en los casos en los que se indique una terapia de resincronización cardíaca.<sup>124,125</sup>

Los parámetros de *strain*, obtenidos mediante *tracking* tisular, se han correlacionado estrechamente con los obtenidos mediante la *tagged* RMC, considerada como técnica cuantitativa de referencia.<sup>122</sup> Hor KN., et al <sup>122</sup> validaron la técnica de *tracking* tisular con la técnica *tagging* - HARP mostrando que los valores obtenidos con ambas técnicas estaban estrechamente correlacionados. Las pequeñas diferencias existentes eran explicadas por: pequeñas variaciones atribuidas a la diferencias entre la deformación del *tag* (en la técnica HARP) vs la del vóxel (en la técnica de *tracking* tisular), variaciones en los cortes de las distintas secuencias y la propia variabilidad en las mediciones.<sup>122</sup> La gran ventaja del *tracking* tisular, frente a la técnica de referencia *tagging* – HARP, es el corto tiempo de adquisición y de análisis de la imagen.

Por otro lado, el análisis de *tracking* tisular, aplicado a imágenes cine de

RMC, tiene menor variabilidad intra e interobservador, en comparación con la ecocardiografía *speckle tracking*;  $4 \pm 4\%$  vs  $8\%$  ;  $5 \pm 6\%$  vs  $9\%$ , respectivamente.<sup>127</sup> Kempny A. et al,<sup>123</sup> evaluaron los parámetros de *strain* global y segmentario obtenidos mediante *tracking* tisular sobre imágenes de secuencias SSFP, y con ecocardiografía *speckle tracking*, en pacientes intervenidos de TdF. En su estudio, los valores de *strain* global coincidían entre las dos técnicas, con buena reproducibilidad intra e interobservador para los valores de *strain* global, y mala para los valores de *strain* segmentarios. La variabilidad interobservador era mejor para el *tracking* tisular aplicado a secuencias SSFP que para la ecocardiografía *speckle tracking*, permitiendo además medidas de *strain* circunferencial y radial de ventrículo derecho que no son posibles con ecocardiografía.

El *Vector Velocity Imaging* (VVI) es un sistema novedoso de *tracking* tisular que utiliza distintas técnicas para determinar el desplazamiento del tejido, siguiendo los *speckles* de un contorno definido en imágenes de ecocardiografía o de resonancia magnética.<sup>82</sup> Inicialmente fue validada para su uso exclusivamente en ecocardiografía,<sup>127,128</sup> pero actualmente es factible en imágenes de RMC, con una buena validación y adecuada correlación con los valores de torsión y *strain* obtenidos mediante HARP *tagged* resonancia magnética.<sup>43,82</sup> El VVI ha demostrado ser un método factible y reproducible, útil en el análisis de contractilidad segmentaria, en pacientes con miocardiopatía hipertrófica,<sup>129</sup> y en pacientes con cardiopatías congénitas como la tetralogía de fallot, como pretendemos demostrar en este trabajo.

Con VVI se obtienen medidas de *strain* (magnitud y tiempo al pico) con

buena variabilidad intra e interobservador.<sup>130</sup> En un estudio realizado por Pirat et al,<sup>127</sup> repitiendo el análisis doble ciego de función regional con la técnica VVI por un segundo observador ciego y por el mismo observador varias semanas después, todas las variables de disincronía analizadas estaban significativamente correlacionadas ( $r$  0,92,  $p$  = 0,01). La técnica VVI, al igual que otras técnicas de *tracking* tisular, ofrece las siguientes ventajas: se puede aplicar retrospectivamente sobre imágenes de resonancia magnética realizadas con anterioridad y no requiere cambios en el protocolo de adquisición habitual de las imágenes. Esto permite el análisis de datos de forma retrospectiva y obtener en un único estudio una combinación de información morfológica, funcional y de sincronía ventricular.

## **7.2 Análisis de variables predictivas del mal pronóstico clínico en pacientes con Tetralogía de Fallot**

### **7.2.1 Mal pronóstico clínico y mortalidad en pacientes con Tetralogía de Fallot**

Hemos definido el mal pronóstico clínico como la combinación de mortalidad de todas las causas y / o la presencia de taquicardia ventricular sostenida.<sup>108, 114-116</sup>

La muerte de origen cardíaco supone el 50% de todas las causas de mortalidad en pacientes con TdF intervenida<sup>97,108</sup> si bien, muchas veces es difícil distinguir entre el origen cardíaco y no cardíaco debido a que pueden inducirse distintas comorbilidades, o exacerbarse por la mala situación cardiovascular. En un estudio retrospectivo multicéntrico internacional de pacientes con TdF (INDICATOR Registry)<sup>110</sup>; de los 873 pacientes incluidos, 4 (0,4%) pacientes presentaron taquicardia ventricular sostenida y 28 (3%) pacientes fallecieron. Dentro de las causas de mortalidad, 14 fueron de origen cardíaco (1,6%, 50% de las causas de mortalidad) y de ellas 4 fueron por muerte súbita (0,4%, 14% de las causas de mortalidad), 5 de origen desconocido (17%) y 9 de origen no cardíaco (32%). En total hubo 32 (3,6%) pacientes de este registro que presentaron en el seguimiento mortalidad o taquicardia ventricular, dato que coincide con los resultados encontrados en nuestro trabajo (13 casos de 440 pacientes, 3% del total). Este registro<sup>108</sup> evaluaba los factores de riesgo asociados a mortalidad o taquicardia ventricular sostenida manteniéndose los mismos factores de riesgo si se realizaba el estudio de asociación con la mortalidad exclusivamente cardiovascular.

Cuando se habla de muerte súbita (MS) en pacientes con TdF, se describe una incidencia de 0,2% / anual<sup>131,132</sup> durante los primeros 25 años postquirúrgicos, pero parece aumentar posteriormente, de forma significativa, hasta cifras anuales de 0,94%,<sup>95</sup> y de hasta 8,3% en los primeros 35 años de la cirugía.<sup>132</sup> La causa de MS es en gran parte por la taquicardia ventricular, pero también puede deberse a taquicardias auriculares conducidas rápido a ventrículo o al bloqueo auriculo – ventricular completo.<sup>131</sup>

La taquicardia ventricular tiene una incidencia de 10%,<sup>133</sup> o de hasta 11,9% en los primeros 35 años desde la cirugía.<sup>132</sup> En un estudio multicéntrico publicado por Khairy et al.<sup>134</sup> que estudiaba 121 pacientes con desfibrilador automático implantable (DAI) y TdF, las taquicardias ventriculares documentadas fueron habitualmente monomórficas (82%), siendo mucho más infrecuentes las taquicardias ventriculares polimórficas y la fibrilación ventricular (18%). La taquicardia ventricular no es el tipo más frecuente de arritmia asociada a esta cardiopatía, a pesar de que históricamente se le haya dado más relevancia a la taquicardia ventricular como principal causa de mortalidad, su presencia se haya asociado a terapias apropiadas en pacientes portadores de DAI por prevención primaria<sup>134</sup> y, su inducción en el estudio electrofisiológico se asocie a mal pronóstico clínico.<sup>135</sup> Las arritmias auriculares son las más frecuentes, apareciendo en el 30% de los casos,<sup>136</sup> y estando también asociadas a mal pronóstico clínico.<sup>108</sup> Por tanto, el deterioro hemodinámico y funcional a largo plazo debido a las secuelas postquirúrgicas se correlaciona con la aparición de arritmias en el seguimiento a largo plazo.

El presente trabajo no estudia las causas de mortalidad ni la carga arrítmica de los pacientes post-operados de TdF, sino que, analiza factores de



riesgo de mortalidad general previamente descritos y explora otros más novedosos.

### **7.2.2 Factores de riesgo de mal pronóstico clínico en pacientes con Tetralogía de Fallot**

Existen numerosos trabajos en la literatura analizando los factores de riesgo asociados a mal pronóstico clínico en pacientes intervenidos de TdF (taquicardia ventricular sostenida y mortalidad). Los factores predictores descritos, a su vez, se pueden clasificar en distintos tipos: (1) factores clínicos y demográficos (edad en el momento de la reparación, tipo de reparación, tiempo desde la reparación);<sup>90,94,98,101-103</sup> (2) marcadores electrofisiológicos (duración del intervalo QRS  $\geq 180\text{ms}$ ,<sup>103</sup> ectopia ventricular, inducción de taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico programado);<sup>135</sup> (3) anomalías en el tamaño y función sistólica ventricular global.<sup>90,94,98,100,103-106</sup>

#### **7.2.2.1 Factores clínicos, demográficos y electrofisiológicos**

En este trabajo no examinamos las variables clínicas y demográficas asociadas a mal pronóstico, ya que en el diseño se emparejaron los casos con los controles precisamente por la edad y el tipo de la última reparación quirúrgica. En la literatura, está descrita una peor evolución clínica en los pacientes con conducto de ventrículo derecho a arteria pulmonar.<sup>108</sup>

El único marcador electrofisiológico que nosotros estudiamos, asociado previamente a mal pronóstico clínico, fue la duración del intervalo QRS, pero, al

igual que en otros trabajos<sup>116</sup> no encontramos, en el nuestro, asociación de este factor con el pronóstico clínico. Otra alteración electrocardiográfica, también asociada a mal pronóstico en esta población, es la fragmentación del intervalo QRS,<sup>137</sup> relacionada con el deterioro funcional del ventrículo derecho y con la presencia de escara / fibrosis ventricular, siendo ésta sustrato de arritmias. Ambas, la fibrosis ventricular y la fragmentación electrocardiográfica, se asocian a un mal pronóstico arrítmico.<sup>138</sup> La fibrosis en el ventrículo derecho es común; los potenciales fragmentados en el electrocardiograma se describen hasta en la mitad de los pacientes con TdF.<sup>139</sup>

Nosotros hemos descrito en este trabajo una alteración electrocardiográfica que es la presencia de hemibloqueo anterior de rama izquierda. Este dato, aunque no parece estar asociado a mala evolución clínica, sí que indica mayor trastorno de conducción, probablemente debida a una mayor lesión del sistema His - Purkinje en la cirugía y en la septación del tabique interventricular. Aunque en esta tesis no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la presencia del hemibloqueo anterior izquierdo, sí que observamos una tendencia a presentarlo en los casos frente a los controles. No hemos encontrado trabajos publicados hasta la fecha que evalúen concretamente este aspecto.

#### 7.2.2.2 Factores morfológicos y funcionales ventriculares

La incorporación de la RMC en el seguimiento clínico habitual de los pacientes intervenidos de TdF ha permitido el estudio de las variables volumétricas y funcionales del ventrículo derecho,<sup>104-106,140,141</sup> identificando

factores pronósticos que sobrepasan en importancia al valor del intervalo QRS como predictor pronóstico.

Los parámetros volumétricos de ventrículo derecho, asociados a mal pronóstico, son la dilatación y la disfunción ventricular (volumen telediastólico indexado de VD mayor de 172 ml / m<sup>2</sup> en mujeres y mayor de 185 ml / m<sup>2</sup> en varones, fracción de eyección de VD menor de 45 % y fracción de eyección de VI menor a 55 %).<sup>104-106</sup> Nuestros resultados apoyan y confirman esta asociación; los volúmenes telediastólicos indexados de VD en nuestros pacientes eran significativamente mayores y la función sistólica de ventrículo derecho era menor en los casos que en los controles.

A largo plazo, los pacientes con TdF desarrollan dilatación de ventrículo derecho, debido a la sobrecarga hemodinámica crónica secundaria a una regurgitación pulmonar significativa, asociándose a mayor morbimortalidad.<sup>94</sup> Cierta obstrucción residual, en el tracto de salida pulmonar, podría proteger al ventrículo derecho evitando su dilatación y manteniendo sus volúmenes más pequeños,<sup>142-144</sup> pero no se ha definido con claridad el grado permisible o “aceptable” de dicha obstrucción. Por el contrario, la obstrucción al tracto de salida pulmonar parece asociarse con menor capacidad funcional,<sup>108</sup> y en el registro multicéntrico internacional (INDICATOR Registry)<sup>108</sup> realizado en 873 pacientes con TdF, la hiperpresión en el ventrículo derecho y la hipertrofia ventricular derecha (ratio masa / volumen  $\geq$  0,3) se asociaron de forma independiente con el mal pronóstico clínico en esta población. La hiperpresión ventricular derecha parece que lleva a un aumento en la contractilidad (efecto Anrep<sup>145</sup>), que a su vez lleva a una hipertrofia de VD.<sup>146</sup> Este aumento de contractilidad e hipertrofia aumenta la función sistólica a la vez que deprime la

función diastólica de llenado pasivo. La hipertrofia ventricular podría estar relacionada, en parte, con el mayor aumento del contenido intersticial (colágeno y fibroblastos) respecto al de miocitos y, por tanto, con la fibrosis miocárdica. Como ya se ha comentado previamente, la fibrosis miocárdica está a su vez relacionada con el mal pronóstico arritmico.<sup>138</sup>

Debido a la interacción interventricular, la obstrucción del tracto de salida ventricular derecho se ha correlacionado con un mayor deterioro funcional del ventrículo izquierdo.<sup>147</sup> En nuestro trabajo no se analizaron los gradientes obstructivos ni hemodinámicos de ventrículo derecho, solo analizamos volúmenes y datos funcionales obtenidos por RMC. La disfunción sistólica ventricular derecha estaba estrechamente correlacionada con la disfunción sistólica izquierda y ambas, con el mal pronóstico clínico. Este hecho denota la participación fisiopatológica de una interacción interventricular perniciosa.

La disfunción sistólica de ventrículo izquierdo ha demostrado estar asociada de forma independiente con el mal pronóstico clínico en pacientes con TdF.<sup>102,104,105</sup> Nosotros también observamos una asociación estadísticamente significativa entre la disfunción ventricular sistólica izquierda valorada por RMC con el mal pronóstico en este grupo de pacientes.

En el estudio multicéntrico publicado por Khairy et al,<sup>134</sup> que evaluaba pacientes con TdF de alto riesgo y portadores de DAI, el riesgo de terapias apropiadas en pacientes con DAI por prevención primaria se asoció de forma independiente a la presión telediastólica elevada de ventrículo izquierdo en primer lugar (>12mmHg) y, en segundo lugar, a la taquicardia ventricular no sostenida. Hay que tener en cuenta que en este trabajo la terapia apropiada era

una variable subrogada imperfecta de muerte súbita que probablemente sobreestimara el verdadero riesgo, ya que puede haber taquicardias ventriculares tratadas por el DAI que podrían haber sido autolimitadas y no haber sido causa de mortalidad. También hay que considerar que la población estudiada en este trabajo era de alto riesgo, no representativa de la población general de TdF intervenida. Aunque la presión telediastólica elevada de ventrículo izquierdo sea altamente predictiva de mortalidad (terapia apropiada), conlleva una medida invasiva, poco asequible y poco práctica para ser valorada regularmente en el seguimiento de los pacientes. Por otro lado, la evaluación no invasiva, mediante ecocardiografía, de la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, no ha mostrado tener relación con el mal pronóstico clínico,<sup>112</sup> probablemente debido a la baja fiabilidad y limitaciones técnicas en la estimación de su valor.

#### 7.2.2.3 Modelos predictivos de mal pronóstico en Tetralogía de Fallot

La muerte súbita y la taquicardia ventricular en pacientes jóvenes y adultos con TdF intervenida son una causa importante de preocupación en la comunidad científica. El hacer una más precisa estratificación de riesgo podría identificar mejor a los pacientes con mayor riesgo de eventos de cara a ofrecerles actuaciones como el implante de DAI. En la literatura se han propuesto distintos marcadores predictivos en este contexto.

Khairy P. et al,<sup>134</sup> proponían un marcador basado en datos de la historia clínica, la duración del intervalo QRS y los resultados del estudio electrofisiológico y hemodinámico. Los factores de riesgo que contemplaba este

marcador partían de los factores que se asociaron a la terapia apropiada de DAI en pacientes con TdF y DAI implantado por prevención primaria. La terapia apropiada, por lo tanto, era una variable imperfecta de muerte o taquicardia ventricular clínica que probablemente sobreestimara el verdadero riesgo, ya que puede haber taquicardias ventriculares tratadas por el DAI que podrían haberse autolimitado sin ser causa de mortalidad e incluso no haberse documentado clínicamente de no haber tenido el DAI. Además, como ya se ha dicho anteriormente, hay que considerar que la población estudiada en este trabajo era de alto riesgo, no representativa del resto de población con TdF intervenida.

Los factores incluídos en este marcador fueron: la presión telediastólica de VI  $\geq 12$  mmHg, la taquicardia ventricular no sostenida, la taquicardia ventricular inducida en el estudio electrofisiológico, la cirugía paliativa previa, la presencia de ventriculotomía quirúrgica y la duración del intervalo QRS  $\geq 180$ ms. La presencia de cada factor suponía dos puntos, a excepción de la presión telediastólica de VI  $\geq 12$  mmHg que, por tener mayor valor predictivo, tenía tres puntos, y la duración del intervalo QRS  $\geq 180$ ms que, al tener menor valor predictivo, tenía un punto. Puntuaciones en el cómputo global de  $\geq 6$  puntos suponían un alto riesgo (17,5% / año), mientras que puntuaciones de  $\leq 2$  suponían un bajo riesgo (0% / año) de terapias apropiadas. Con cada punto en el marcador aumentaba el riesgo, OR = 1,5 (IC95% OR 1,2 – 1,8, p = 0,0003). Aparte del posible sesgo en la muestra y la definición de la variable pronóstica de la que partía, una limitación importante de este marcador era que precisaba medidas invasivas y electrofisiológicas que no se realizan de forma rutinaria y regular en el seguimiento clínico de los pacientes intervenidos de TdF.

Posteriormente, Diller GP. et al,<sup>112</sup> publicaron otro marcador pronóstico incluyendo variables clínicas y ecocardiograficas más habituales en el seguimiento rutinario de estos pacientes. Los factores predictivos indentificados fueron: *strain* longitudinal de VI < 15%, MAPSE (*Mitral Anular Plane Systolic Excursión*) <12 mm, área de aurícula derecha > 20 cm<sup>2</sup>, y cambio en el área fraccional de VD < 32%. La medida de MAPSE se realiza en modo M desde plano apical cuatro cámaras, midiendo a nivel del plano valvular mitral, la excursión sistólica máxima. Cada medida obtuvo una puntuación de 1 en el score. Con la combinación de las variables de *strain* longitudinal de VI < 15%, área de aurícula derecha > 20 cm<sup>2</sup> y cambio en el área fraccional de VD < 32%, se obtuvo por cada punto un OR = 2,4 (IC95% OR 1,75 – 4,3, p < 0,0001). Con la combinación de MAPSE < 12 mm, área de aurícula derecha > 20 cm<sup>2</sup> y cambio en el área fraccional de VD < 32%, se obtuvo con cada punto un OR = 2,57 (IC95% OR 1,58 – 4,19, p = 0,0001). Por lo tanto, a partir de parámetros ecocardiográficos más asequibles al clínico, también era viable el análisis de factores y estratificación pronóstica.

Con la incorporación y el análisis de las imágenes de RMC, Valente AM. et al,<sup>108</sup> analizaron factores pronósticos clínicos, electrofisiológicos, morfológicos y funcionales obtenidos mediante RMC en un registro retrospectivo multicéntrico de pacientes con TdF, proponiendo un modelo predictivo que incluía las siguientes variables: (1) la ratio masa / volumen de VD  $\geq 0,3$  g / mL, (2) la fracción de eyección de VI < z -2 (< 55% en varones y < 54% en mujeres), y (3) la historia de arritmias auriculares. El modelo tenía una ROC de 0,83. La hipertrofia ventricular derecha estimada con el ratio masa / volumen de VD  $\geq 0,3$  g / mL un OR= 5,04 (IC95% OR 2,3 – 11 p < 0,001), la fracción de eyección de VI < z -2

un OR = 3,34 (IC95% OR 1,59 – 7,01 p = 0,001), y la historia de arritmias auriculares un OR = 3,65 (IC95% OR 1,75 – 7,62 p = 0,01). Con este trabajo se empezaron a definir nuevas variables de interés en la estratificación de riesgo de estos pacientes.

Aunque se hayan documentado asociaciones distintas de variables de disincronía ventricular con el mal pronóstico clínico, no existe, hasta la fecha, ningún modelo predictivo publicado que las incorpore. En nuestro trabajo, las variables incorporadas al modelo predictivo que realizamos fueron: el volumen telesistólico indexado de VD con un OR = 1,03 (IC95% OR 1 – 1,07 p = 0,01), y la diferencia segmentaria máxima en los tiempos al pico de SC con un OR = 1,02 (IC95% OR 1 – 1,04 p = 0,06), con una curva ROC del modelo de 0,89 (IC95% 0,78 -1). Por lo tanto, nuestros resultados indican que debemos considerar la disincronía ventricular izquierda como variable predictiva relevante, añadida a las anteriores.

Ninguno de estos modelos tiene suficiente poder estadístico como para apoyar, con seguridad, una decisión o recomendación clínica. Probablemente se deba a que todos los modelos, desgraciadamente, parten de estudios con un bajo número de eventos clínicos; para obtener un modelo predictivo multivariable fiable y seguro, Bricker JT<sup>148</sup> estimó que sería necesario obtenerlo a partir del análisis de 1700 pacientes con TdF con un tiempo de seguimiento de 10 años para que tuviera suficiente poder estadístico. No hay modelos así en la actualidad, por lo que el clínico debe apoyarse en su experiencia, así como, en los resultados de los trabajos sin que de ellos derive un algoritmo de decisión / actuación.



### 7.3 Análisis de la asociación de la disincronía ventricular izquierda con mal pronóstico clínico en los pacientes con Tetralogía de Fallot

En la cohorte de pacientes con TdF que hemos estudiado se observan factores de mal pronóstico clínico adicionales: índices de disincronía ventricular izquierda. Prácticamente todos los índices de disincronía ventricular izquierda analizados se asociaron a taquicardia ventricular sostenida o mortalidad, sin que ningún índice añadiera valor predictivo sobre otro. De todos ellos, el índice asociado con más fuerza a mal pronóstico clínico fue la diferencia máxima segmentaria en el tiempo al pico de *strain* circunferencial.

El mecanismo por el que los pacientes con TdF presentan, a largo plazo disincronía ventricular izquierda, y la relación de ésta con el pronóstico, es complejo y poco conocido. La dilatación y sobrecarga de volumen de VD es responsable, al menos en parte, de la distorsión mecánica del septo interventricular que lleva a una contracción tardía, y asincrónica, de los segmentos septales del ventrículo izquierdo.<sup>149,151</sup> La sobrecarga ventricular derecha, así como el retraso de activación del ventrículo derecho debido al bloqueo de rama derecha, participan en la llamada interacción interventricular.<sup>152</sup> También juegan un papel importante la presencia de fibras miocárdicas compartidas entre ambos ventrículos y al movimiento de ambos ventrículos dentro del limitado espacio del saco pericárdico.<sup>153</sup>

El deterioro de la función longitudinal del ventrículo izquierdo, valorada con ecocardiografía *speckle tracking*, en pacientes intervenidos de TdF ha demostrado ser una medida sensible de disfunción sistólica ventricular izquierda,

sutil y precoz, aportando un importante valor pronóstico.<sup>154,155</sup> Esta disfunción longitudinal valorada mediante *strain* longitudinal se ha descrito que está presente en la población adulta con TdF y fracción de eyección de VI conservada.<sup>154</sup> Es, por lo tanto un dato de daño miocárdico de ventrículo izquierdo subclínico. Sin embargo, como ya se ha comentado previamente, este dato fue valorado por ecocardiografía, técnica frecuentemente limitada por la mala calidad de imagen en este grupo de pacientes.

Hay pocos trabajos publicados que correlacionen el pronóstico clínico, en pacientes con TdF, con la mecánica regional ventricular evaluada mediante la técnica VVI sobre imágenes de RMC. Así, Tzemos N. et al,<sup>149</sup> evaluaron de esta forma el *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo en estos pacientes, observando una estrecha correlación entre el deterioro de *strain*, la función ventricular, y el ensanchamiento del intervalo QRS, todos ellos relacionados con el mal pronóstico clínico. Thattaliyath BD. et al,<sup>156</sup> emplearon esta misma técnica (VVI en imágenes cine de RMC) en pacientes intervenidos mediante *switch* atrial de trasposición de grandes arterias, con el objetivo de valorar la función regional del ventrículo derecho sistémico. Se encontraron múltiples parámetros de deformación global alterados, que se correlacionaron con la disfunción ventricular y el aumento del tamaño ventricular,<sup>157</sup> datos a su vez estrechamente asociados con el mal pronóstico clínico en otros trabajos.<sup>158</sup>

Todos estos hallazgos apoyan el papel relevante potencial de la disincronía ventricular izquierda como parámetro predictivo de mal pronóstico clínico en pacientes intervenidos de TdF.

## 7.4 Análisis de la asociación de la disincronía ventricular izquierda con la disfunción ventricular izquierda y derecha

### 7.4.1 Disfunción ventricular izquierda

Nosotros observamos una correlación significativa entre la fracción de eyección de VI y todos los índices de *strain* circunferencial global. La función de VI evaluada mediante la fracción de eyección se encuentra, directa e independiente, relacionada con el *strain* circunferencial medio de VI.

La disfunción ventricular sistólica izquierda, documentada por RMC, es poco habitual en la población con TdF intervenida, presentándola solamente el 20% de los pacientes y siendo severa sólo en el 5 - 10%.<sup>159,160</sup> Se piensa que puede deberse a la hipoxemia precoz precirugía, la fibrosis de VI, y la disincronía de VI. La disincronía del VI podría en gran parte deberse a una interacción interventricular perniciosa secundaria a la dilatación y disfunción ventricular derecha.<sup>109</sup>

El hecho de que se hayan observado diferencias en los valores de *strain* segmentario, entre los valores de la pared septal y de la pared lateral de VI, en pacientes con TdF con respecto a los controles sanos, apoya la presencia de esta interacción interventricular. En un estudio que evalúa el *strain* miocárdico biventricular mediante ecocardiografía de *speckle tracking*, en 56 niños con TdF asintomáticos y 35 controles sanos,<sup>161</sup> los valores segmentarios, tanto circunferencial como radial, eran menores en los pacientes que en los controles, y también los valores de *strain* longitudinal de los segmentos septales estaban más deteriorados.<sup>161</sup>

En nuestro trabajo no evaluamos el *strain* longitudinal, pero si que se observaron diferencias en el *strain* segmentario circunferencial y en el radial, observando en ambos casos que los valores menores de *strain* correspondían a los segmentos inferior y septal. Al comparar entre grupos de buen / mal pronóstico clínico, no hubo diferencias significativas entre los segmentos en los valores de *strain* circunferencial y radial; es decir, no hubo diferencias mayores para los segmentos inferior y septal. No encontramos datos que apoyen que la disincronía de VI asociada a mal pronóstico clínico sea por un mayor deterioro de la función segmentaria en los segmentos septales / inferiores, sino más bien, por un deterioro de la disincronía global.

La disicronía ventricular en pacientes con TdF aparece ya desde etapas tempranas después de la cirugía. Así, en un estudio realizado en niños asintomáticos con menor tiempo de evolución desde la cirugía, se observan diferencias significativas en el *strain* segmentario con respecto a controles sanos; los valores de *strain* circunferencial y radial estaban deprimidos, a pesar de estar asintomáticos, tener una buena fracción de eyección ventricular y tener valores de *strain* longitudinal normales.<sup>162</sup> Kempny A. et al,<sup>110</sup> estudiaron la función ventricular mediante *speckle tracking* y RMC en 21 pacientes adultos con TdF y 21 controles sanos sin cardiopatía y observaron que los pacientes con TdF, a pesar de tener fracciones de eyección de VI conservadas, presentaban alteración de la función longitudinal y circunferencial. Los pacientes con TdF que habitualmente tienen una fracción de eyección de VI conservada,<sup>135</sup> presentan un daño miocárdico precoz subclínico, únicamente detectado mediante el análisis de *strain*, que podría preceder al deterioro clínico y de la fracción de eyección.<sup>110</sup>

Por lo tanto, los valores de *strain* podrían considerarse indicadores tempranos de deterioro funcional global. A largo plazo, en el seguimiento desde la cirugía, aparece un deterioro progresivo de los valores de *strain* longitudinal.<sup>163</sup> Con el deterioro funcional progresivo se detecta una disminución global de los valores de *strain*, tal y como se observa en nuestro trabajo.

Tanto en este, como en otros trabajos, se ha encontrado una asociación entre parámetros de sincronía y de función ventricular sistólica izquierda.<sup>111,131,159</sup> La contracción ventricular disincrónica no siempre se asocia a disfunción ventricular global, sino que puede preceder a su aparición y progresión.<sup>164</sup> Mientras que la fracción de eyección es un parámetro dependiente del volumen, y poco sensible para la detección de daño miocárdico precoz,<sup>110</sup> el análisis del *strain* miocárdico no depende de cambios de precarga y, por lo tanto, está sujeto a menor variabilidad.

La asociación de la disincronía ventricular izquierda y la disfunción ventricular izquierda en pacientes con TdF está bien apoyada en la literatura.<sup>149,165</sup> El grado de disincronía de VI se ha correlacionado con el grado de disfunción del VI, como se observa también en nuestro trabajo.

#### 7.4.2 Disfunción ventricular derecha

La disfunción sistólica ventricular derecha es un determinante predictivo de mal pronóstico clínico en pacientes con TdF, y está íntimamente relacionada con el grado de insuficiencia pulmonar y con la dilatación de VD. En nuestro trabajo, el VTS indexado de VD se relacionó, inversa e independientemente, con la fracción de eyección de VD. Nuestros datos apoyan la correlación con las variables volumétricas, pero no con el grado de insuficiencia pulmonar.

La función sistólica del VD depende en gran parte de su función longitudinal. Las fibras musculares más profundas están dispuestas de forma longitudinal, desde el anillo tricúspide hasta el ápex, y su adecuado acortamiento es lo que determina el volumen latido de VD.<sup>161</sup> El origen de la disfunción sistólica de VD, en pacientes intervenidos de TdF, depende de varios efectos combinados: la sobrecarga de presión e hipoxia prequirúrgica y la sobrecarga de volumen debida a la regurgitación pulmonar crónica.<sup>94</sup> El *strain* longitudinal, así como la fracción de eyección de VD, se deterioran con el tiempo desde la cirugía y este deterioro aumenta paralelo al número de reparaciones quirúrgicas.<sup>165</sup> El *strain* circunferencial de VD es mayor, existiendo una tendencia a ser mayor también el *strain* radial de VD en pacientes con mal pronóstico clínico, frente a los controles. Esto se explica porque los pacientes con mejor evolución tienen mejor función longitudinal. La mejor función longitudinal produce mayor movimiento fuera de plano en cortes transversales, con la limitación y consecuente infraestimación de la función circunferencial en pacientes con mejor situación funcional de VD.<sup>165</sup>

Al igual que ocurre con el *strain* de VI, el *strain* de VD es una variable de disfunción miocárdica más sensible que otras variables funcionales volumétricas y además se encuentran alteradas de forma temprana en pacientes con TdF. Así, los valores de *strain* regional y global de VD están significativamente deteriorados en pacientes asintomáticos con TdF intervenida, a pesar de tener la fracción de eyección del VD conservada.<sup>113</sup>

En nuestro trabajo no se valoró la contractilidad segmentaria del VD; en cambio, sí observamos que la función de VD, valorada mediante la fracción de eyección, se correlacionó de forma significativa con todas las variables globales de *strain* circunferencial y radial de ventrículo izquierdo; y de forma inversa e independiente con el *strain* circunferencial medio de VI, sugiriendo, nuevamente, la existencia de una estrecha interacción interventricular. También, apoya esta misma interacción, la correlación inversa y significativa encontrada entre la función ventricular derecha y todas las variables volumétricas de VI, así como entre la función ventricular derecha e izquierda (fracción de eyección de VD y VI). Con anterioridad, ya se había constatado una asociación entre los volúmenes telediastólicos elevados de VI y el deterioro de la fracción de eyección de VD.<sup>166</sup>

Otros factores que influyen en la función ventricular derecha son la presencia de fibrosis miocárdica<sup>55,167</sup> y de aneurismas en tracto de salida ventricular derecho, ambas a su vez asociadas a mal pronóstico arrítmico.<sup>138</sup> En nuestro trabajo, así como en el publicado por Khairy et al.,<sup>135</sup> no se correlacionó la presencia de aneurismas con el deterioro de la fracción de eyección de VD.

## 7.5 Análisis de la correlación con la duración del intervalo QRS

La duración del intervalo QRS se correlaciona de forma significativa con la disincronía ventricular izquierda. En nuestro trabajo, observamos una correlación estadísticamente significativa con la diferencia segmentaria máxima en los tiempos al pico de SC y SR, al igual que en otros trabajos publicados con anterioridad.<sup>149,168</sup> Tzemos N. et al,<sup>149</sup> lo correlacionaron inversamente con la función longitudinal de VI, dato que no fue corroborado ni estudiado en nuestro trabajo (por no realizar el estudio de *strain* longitudinal).

Observamos una correlación significativa del intervalo QRS con todos los parámetros volumétricos y de función ventricular derecha. Es lógico pensar que, a mayor deterioro funcional de VD y mayor fibrosis, haya mayor retraso de activación y mayor prolongación del intervalo QRS. Sería esperable, por lo tanto, encontrar una correlación estrecha entre parámetros de disincronía ventricular derecha y el intervalo QRS. Hay pocos trabajos que lo exploren, sin que haya datos concluyentes. Por ejemplo Jing L. et al,<sup>168</sup> no observan correlación entre la duración del intervalo QRS, ni con parámetros de disincronía de VD, ni con la disincronía interventricular.

Hay trabajos que demuestran que la activación eléctrica total no se correlaciona necesariamente con la duración del intervalo QRS, aunque la duración del intervalo QRS habitualmente represente un retraso en la activación eléctrica (disincronía eléctrica), pudiendo llevar a una disincronía mecánica.<sup>169</sup>

El bloqueo de rama derecha, presente en pacientes intervenidos de TdF,<sup>111</sup> se asocia con un patrón específico de disincronía mecánica. Hui W, et al,<sup>170</sup> describieron, en pacientes jóvenes con TdF, un patrón mecánico



característico, consistente en una contracción temprana septal hacia la derecha (*septal flash*), que conlleva un estiramiento de la pared contralateral (la pared basal lateral), seguida de una contracción tardía de la pared lateral basal con acortamiento postsistólico. El acortamiento postsistólico de estos segmentos ocurre coincidiendo con la relajación del resto de segmentos, por lo que no contribuye a la sístole y, además, impide una correcta función de diástole.<sup>55,170</sup> Este patrón de activación ventricular empeora con el esfuerzo, contribuyendo a la intolerancia que pueden presentar estos pacientes.<sup>171</sup>

## 7.6 Análisis de la correlación con la regurgitación pulmonar

El grado de insuficiencia pulmonar en pacientes postoperados de TdF se ha correlacionado con la dilatación de ventrículo derecho,<sup>94</sup> dato apoyado por los resultados de nuestro trabajo.

Existe literatura discordante en cuanto a la asociación de los valores de strain de VD con el grado de insuficiencia pulmonar; desde su asociación con el strain de VD, valorado mediante DTI,<sup>172</sup> hasta trabajos que muestran una ausencia de correlación.<sup>173</sup> Cuantificando mejor el *strain*, con la técnica ecocardiográfica de *speckle tracking* y la fracción de regurgitación pulmonar mediante RMC, se ha encontrado una asociación significativa entre la severidad de la regurgitación pulmonar y la mayor disincronía longitudinal de VD.<sup>113</sup>

Al examinar el efecto de la regurgitación pulmonar sobre la función sistólica de VI hay distintos trabajos que observan una correlación entre el deterioro de la FEVI y la mayor severidad de la regurgitación pulmonar,<sup>113,166,174,175</sup> documentándose incluso una mejoría de la función izquierda tras el reemplazo valvular pulmonar.<sup>178</sup> En cambio, nosotros, al igual que en otros estudios,<sup>105,132</sup> no observamos esta asociación.

Otros valores más sensibles de función ventricular, como los valores disminuídos de *strain* circunferencial global de VI, se asocian con un mayor grado de regurgitación pulmonar.<sup>113</sup> En este aspecto, nosotros, también observamos una correlación significativa entre la desviación estándar de los tiempos al pico de *strain* circunferencial del VI y la severidad de la regurgitación pulmonar.

Nuevamente, todos estos datos sugieren la presencia de una interacción interventricular perniciosa. El ventrículo derecho condiciona y marca al ventrículo izquierdo y viceversa.

## 7.7 Perspectivas Futuras

Las medidas de contractilidad segmentaria y análisis de *strain* global son útiles y sensibles en la detección precoz de daño y deterioro miocárdico, que aparece antes de que el deterioro clínico y funcional sea significativo. La determinación de estas medidas, en pacientes intervenidos de TdF mediante técnicas como el *tracking* tisular sobre imágenes de RMC, podrían tener un papel relevante en un futuro próximo, tanto en la definición los tiempos óptimos de actuación (ej. reemplazo valvular pulmonar), como en la indicación de otras opciones terapéuticas (ej. terapia de resincronización cardiaca).

### 7.7.1 Reemplazo valvular pulmonar

Los pacientes intervenidos de TdF sufren de una sobrecarga de volumen crónica del ventrículo derecho, secundaria a una insuficiencia pulmonar, que se asocia a un aumento en la morbilidad.<sup>94</sup> El reemplazo de la válvula pulmonar podría evitar los efectos atribuibles a esta sobrecarga y se ha documentado una reducción significativa de los volúmenes ventriculares derechos tras el reemplazo valvular pulmonar, tanto mediante ecocardiografía como mediante RMC.<sup>121-123</sup> En cuanto a la respuesta en la duración del intervalo QRS, lo reportado en la literatura es variable; hay trabajos que documentan una disminución<sup>177</sup> otros una prolongación<sup>178</sup> y otros una reducción inicial seguida de una prolongación.<sup>179</sup> El riesgo arritmico se considera asociado a esta sobrecarga hemodinámica, y se ha reconocido una reducción de la incidencia de taquicardia ventricular tras el reemplazo valvular pulmonar, debida a la reducción del

estiramiento de la pared muscular y al remodelado eléctrico y morfológico del ventrículo.<sup>180</sup>

Harrild D. et al,<sup>120</sup> compararon, de forma retrospectiva, 2 cohortes de pacientes con TdF intervenida (con y sin reemplazo valvular pulmonar), emparejadas por edad y duración del intervalo QRS, y observaron que la supervivencia y el pronóstico arrítmico (incidencia de taquicardia ventricular) no mejoraba en pacientes con reemplazo valvular pulmonar. Tampoco observaron, en esta cohorte, una disminución significativa del intervalo QRS ni una mejoría de la función ventricular, en comparación con la cohorte de pacientes sin reemplazo valvular. En cambio, si que se observaron cambios volumétricos con disminución significativa de los volúmenes ventriculares. Este trabajo tiene importantes limitaciones como, el corto tiempo de seguimiento y una diferencia significativa de partida entre ambas cohortes en la dilatación de VD (194 mL / m<sup>2</sup> vs 122 mL / m<sup>2</sup>) y en la función de VD (44% vs 52%) pre – valvulación, estando más deteriorados los valores en la cohorte que se valvuló. Este hecho pudo determinar un peor resultado por haber pasado el momento umbral ideal para la intervención.

En las últimas guías europeas<sup>181</sup> se aconseja el reemplazo valvular pulmonar en pacientes asintomáticos con dilatación de VD progresiva, de cara a prevenir la disfunción sistólica irreversible del VD. El umbral cuantitativo volumétrico, definido en múltiples trabajos<sup>165,182-184</sup>, a partir del cual la normalización temprana de la función ventricular derecha es improbable es: 80 mL / m<sup>2</sup> para el VTS indexado de VD y de 160 mL / m<sup>2</sup> para el VTD indexado de VD.

El beneficio a largo plazo del reemplazo valvular pulmonar es más discutido, dado que influyen múltiples factores, como la degeneración del conducto arteria pulmonar - VD, la fibrosis y la disincronía ventricular. No queda claro si los beneficios observados precozmente persisten en el tiempo, previniendo las secuelas tardías y manteniendo la normalización volumétrica y funcional. En un estudio publicado por Bokma JP. et al,<sup>107</sup> se identificó el valor de  $< 80 \text{ mL} / \text{m}^2$  para el VTS indexado de VD como umbral cuantitativo, a partir del cual se mantenía una normalización tardía de la función ventricular y el VTS indexado de ventrículo derecho  $> 95 \text{ mL} / \text{m}^2$  como relacionado con mala evolución clínica, mala respuesta hemodinámica y riesgo de eventos adversos a medio – largo plazo ( $>3$  años) tras el reemplazo valvular.

Por un lado, el reemplazo valvular pulmonar se aconseja que se realice antes de que haya una dilatación ventricular derecha severa y disfunción ventricular derecha significativa. Por otro lado, la intervención precoz tiene una alta incidencia de disfunción del conducto.<sup>157,185</sup> Al final, lo determinante es el seguimiento clínico, la detección de deterioro volumétrico y funcional del VD, así como, la aparición de datos de deterioro funcional en la prueba de esfuerzo. Los pacientes con TdF intervenida e insuficiencia pulmonar que ya presenten clínica de insuficiencia cardíaca y disfunción de VI, tendrán mal pronóstico en cualquier caso.<sup>135</sup>

De cara a mejorar el pronóstico arrítmico en este grupo de pacientes, se discute la actitud a tomar acerca de la idoneidad y del momento para realizar un estudio electrofisiológico, y eventual crioablación quirúrgica del sustrato arrítmico, todo ello coincidiendo con el momento del reemplazo valvular pulmonar y, sabiendo que la estimulación ventricular y estudio electrofisiológico

programado tienen valor pronóstico y diagnóstico reconocido.<sup>135</sup> Aunque, conceptualmente, la reducción de la sobrecarga de volumen que conlleva el reemplazo valvular pulmonar pueda mitigar la incidencia de arritmias ventriculares, el sustrato de estas arritmias reentrantes, son circuitos delimitados por barreras anatómicas y escaras accesibles a ablación. Aunque no haya guías establecidas de actuación al respecto, se considera que en aquellos pacientes, con antecedentes de taquicardia ventricular, intervalo QRS  $\geq 180\text{ms}$  y FEVI  $< 50\%$  tienen alto riesgo arrítmico; en ellos se debe considerar el estudio electrofisiológico, y eventual crioablación quirúrgica / implante de DAI, en el momento del reemplazo valvular pulmonar.<sup>186</sup>

Ya hay algún trabajo<sup>187</sup> que estudia el *strain* de VD antes y después del reemplazo valvular pulmonar, con mejoría de los parámetros varios meses tras la intervención. El *strain* longitudinal de la pared lateral de VD está más deprimido que el de la pared septal antes de la intervención.<sup>188,189</sup> En este contexto, las medidas de *strain* han demostrado ser sensibles para la detección del deterioro funcional subclínico en comparación con otras medidas funcionales y con la prueba de esfuerzo. Por otro lado, si se conoce que aquellos pacientes con disfunción sistólica izquierda van a evolucionar mal tanto con como sin valvulación, la valoración del *strain* de VI podría ser de utilidad en la detección precoz de este deterioro para pronosticar su progresión y considerar adelantar alguna actuación.

Todavía son necesarios estudios más amplios que profundicen en la utilidad de estas medidas de contractilidad segmentaria, tanto en el análisis funcional, como para apoyar la toma de decisiones en la indicación del reemplazo valvular pulmonar, de la crioablación de sustrato / implante de DAI y

del estudio de estimulación ventricular programada. Está claro que estas medidas funcionales, más finas y sensibles, tendrán su papel en un futuro próximo.

### **7.7.2 Terapia de resincronización cardiaca**

Debido a la alta prevalencia de bloqueo de rama derecha en pacientes con TdF,<sup>111</sup> la presencia de disincronía ventricular podría representar un objetivo tratable mediante la terapia de resincronización cardiaca, con el fin de reducir la morbimortalidad.

Existe evidencia en la literatura que indica que la disincronía ventricular izquierda lleva a un remodelado adverso del VI<sup>190</sup> y del VD.<sup>191</sup> De la misma forma, es lógico pensar que el deterioro de la función ventricular derecha, junto con bloqueo de rama derecha, podrían producir un efecto detrimental biventricular en pacientes con TdF. El bloqueo de rama derecha contribuye potencialmente a la disincronía mecánica.<sup>168</sup> Aunque en otros tipos de miocardiopatía con bloqueo de rama derecha la terapia de resincronización cardiaca no ofrece beneficios, hay que tener en cuenta que el nivel anatómico de bloqueo en pacientes postoperados de TdF difiere sustancialmente y no es comparable al de otros pacientes no intervenidos que presentan bloqueo de rama derecha.<sup>192,193</sup> El patrón de activación anormal producido por el bloqueo de rama lleva a un patrón de contracción anormal del ventrículo derecho, siendo la base cerca del tracto de salida ventricular el punto de activación más tardío.<sup>194</sup> De hecho, este patrón de activación induce una contracción precoz del septo (hacia la derecha) junto con un estiramiento precoz de la pared lateral y basal de VD que se sigue de una



contracción postsistólica de la pared lateral.<sup>170</sup> Esta secuencia se asemeja a la obtenida en el VI cuando hay un bloqueo de rama izquierda. De la misma forma que la terapia de resincronización cardiaca revierte esta secuencia de activación en el ventrículo izquierdo cuando hay bloqueo de rama izquierda, esta terapia también podría ser eficaz en pacientes con TdF y bloqueo de rama derecha, que además presenten disfunción ventricular y datos de insuficiencia cardiaca.

Merchant FM. et al,<sup>195</sup> estudiaron la respuesta a la terapia de resincronización cardiaca en 10 pacientes con TdF y disfunción ventricular izquierda al menos moderada ( $\leq 40\%$  de fracción de eyección) durante un tiempo de seguimiento desde el implante de  $53,4 \pm 29,3$  meses, observando mejoría en los parámetros ecocardiográficos y en la clase funcional pero sin observar estrechamiento del intervalo QRS. En modelos animales de TdF, los tiempos de activación ventricular de VI y VD se reducían significativamente durante la estimulación biventricular, en comparación con el ritmo sinusal o estimulación en VD.<sup>154</sup> A pesar de haber un bloqueo de rama derecha y una duración del intervalo QRS estable y homogéneo en pacientes con TdF, el patrón de activación ventricular derecho estudiado mediante mapeo epicárdico no invasivo se ha documentado tiene una gran heterogeneidad. El tiempo de activación ventricular se acorta significativamente con la estimulación biventricular, mejorando la disincronía eléctrica<sup>155</sup> y mecánica,<sup>195</sup> a pesar de no observar cambios en la duración del intervalo QRS. Si con la terapia de resincronización cardiaca se consigue mejoría, al menos a medio plazo, de la mecánica ventricular, la disincronía eléctrica y la clase funcional, se podría pensar que con ella se podría evitar la progresión del deterioro clínico y hemodinámico y así, limitar la morbimortalidad.

Los criterios de selección actuales de la terapia de resincronización cardiaca no son aplicables a pacientes con cardiopatía congénita como la TdF. Por otro lado, tampoco existen guías clínicas con indicaciones específicas de este tipo de terapia en este grupo de pacientes.<sup>118</sup>

Los patrones de disincronía en pacientes con cardiopatías congénitas, como la TdF, pueden no estar definidos claramente por criterios exclusivamente electrocardiográficos. El análisis de contractilidad segmentaria, para evaluar la disincronía mecánica, podría mejorar la selección de candidatos a la terapia de resincronización cardiaca en este grupo de pacientes con TdF intervenida.<sup>54</sup> De hecho, en la práctica clínica, la ecocardiografía *speckle tracking* es una técnica ya empleada en la selección de pacientes para este tipo de terapia en pacientes con cardiopatías,<sup>27,196</sup> aunque, no hay datos ni evidencia científica suficientes para indicar su uso de forma rutinaria.<sup>118</sup>

Serán necesarios estudios multicéntricos, y con más tiempo de seguimiento, para poder definir los patrones de respuesta a la terapia de resincronización en esta población y, así, definir los beneficios y las indicaciones de forma más específica. Las medidas de contractilidad segmentaria y *strain* tendrán probablemente un papel relevante en este aspecto.

## 7.8 Limitaciones

Este es un trabajo que analiza imágenes de RMC realizadas con anterioridad al estudio y, por motivos ajenos al mismo, con las limitaciones inherentes a un análisis retrospectivo. El diseño fue transversal, por lo que permite analizar factores asociados, pero sin poder distinguir entre factores causa – efecto; para ello, hubiera sido necesario un diseño prospectivo que permitiera valorar la evolución o progresión de los parámetros analizados.

Por otro lado, la muestra incluída en el trabajo puede no ser representativa de la población con TdF; sólo se incluyeron pacientes con estudio de RMC y no se incluyeron pacientes que tuvieran dispositivos implantados (DAI, marcapasos). En el primer punto la limitación es mínima, porque se realiza RMC a prácticamente todos los pacientes con TdF, de forma rutinaria en el seguimiento. El segundo punto, supone una limitación mayor, dado que los pacientes con dispositivo implantado – DAI, son precisamente aquellos con mayor riesgo de eventos clínicos.

El análisis de contractilidad segmentaria se realizó utilizando solamente las imágenes de eje corto ventricular, sin tener en cuenta el impacto que pudiera tener el *strain* longitudinal ni la rotación (*twist*) del ventrículo izquierdo. Tampoco se hizo un análisis específico de la mecánica ventricular derecha, ni de la propia interacción interventricular con el objetivo de simplificar las mediciones, dado que el estudio de la mecánica ventricular derecha con la técnica de *tracking* tisular está pendiente de validación.

Las medidas de *strain* analizadas fueron parámetros promediados de 4 medidas diferentes realizadas por un único observador. No se analizó la

variabilidad inter ni intraobservador, a pesar de que el análisis con el sistema VVI - *Velocity Vector Imaging version 3.03*<sup>®</sup> tiene una variabilidad moderada y susceptible de mejoría cuando se aplica sobre ecocardiografía 2D. Hubo estudios de RMC que se excluyeron, y que no se pudieron analizar, con el programa VVI por mal seguimiento del contorno epicárdico, probablemente por ser estudios con mala resolución espacial.

La resolución temporal de las imágenes cine SSFP empleadas para el análisis fueron de 20 - 40 frames / s, que es inferior a la obtenida actualmente mediante con técnicas de ecocardiografía, afectando potencialmente a la sensibilidad de la técnica empleada y reduciendo teóricamente la habilidad de identificar diferencias sutiles entre los grupos. A pesar de todo, la técnica de VVI ha permitido identificar diferencias así como respondedores a la terapia de resincronización cardiaca empleando el *software* sobre imágenes con resolución temporal no idónea de 30 Hz.<sup>4</sup>

Por último, la baja incidencia de eventos clínicos (taquicardia ventricular sostenida o mortalidad) es la gran limitación de todos los trabajos que tratan de mejorar la estratificación de riesgo en la población con TdF, algo común a la mayoría de los estudios en cardiopatías congénitas. El escaso número de pacientes con eventos analizados en este trabajo (13 de 440 pacientes), hace que tengamos que interpretar con cautela los resultados del estudio predictivo. Nuestro objetivo principal fue evaluar la asociación de parámetros de disincronía ventricular izquierda con mal pronóstico clínico en pacientes con TdF.

El estudio multivariante de factores predictivos se realizó de forma exploratoria y, como tal debe entenderse de cara a la aplicación de los resultados

a la práctica clínica. Se necesitan estudios, en población con TdF intervenida, con un mayor número de eventos que puedan validar los resultados encontrados.



## **8. CONCLUSIONES**

- La técnica de *tracking* tisular, aplicada a imágenes de resonancia magnética cardíaca, es factible y útil y permite identificar índices de disincronía ventricular izquierda que se asocian a mal pronóstico clínico en pacientes intervenidos de Tetralogía de Fallot.
- Gran parte de los índices de disincronía ventricular izquierda se asocian a mortalidad o taquicardia ventricular sostenida, en pacientes intervenidos de Tetralogía de Fallot. Entre si, ninguno añade valor discriminativo. La diferencia segmentaria máxima en los tiempos al pico de *strain* circunferencial es, de ellos, el índice más fuertemente asociado de forma independiente a mal pronóstico clínico en la cohorte estudiada.
- La disfunción ventricular derecha, y los volúmenes telesistólicos ventriculares derechos e izquierdos elevados, se asocian a mal pronóstico clínico en pacientes intervenidos de Tetralogía de Fallot. El volumen telesistólico indexado, de ventrículo derecho, es la variable predictiva mejor y más fuertemente asociada a mal pronóstico clínico.
- Con un modelo predictivo, elaborado a partir de la diferencia segmentaria máxima en los tiempos al pico de *strain* circunferencial y el volumen telesistólico indexado, de ventrículo derecho, y con un corte en el modelo en términos de probabilidad de 0,10, que corresponde con un valor numérico de

-2,1, se obtiene un valor predictivo positivo y negativo elevado. Los valores positivos del *score* únicamente los presentaron los pacientes con mal pronóstico clínico.

- Existe una relación directa, significativa, entre la función ventricular izquierda y derecha y la sincronía ventricular izquierda global, evaluada mediante *strain* circunferencial medio.
- Existe una relación inversa significativa entre la función ventricular izquierda y derecha, y los volúmenes telesistólicos indexados izquierdo y derecho, respectivamente.
- La duración del intervalo QRS está relacionada: con la disfunción ventricular derecha, los volúmenes telediastólicos y telesistólicos indexados elevados de ventrículo derecho, y con la disincronía ventricular izquierda, evaluada mediante la diferencia segmentaria máxima en los tiempos al pico de *strain* circunferencial y de *strain* radial.
- La fracción de regurgitación pulmonar está relacionada, de forma directa, con el volumen telediastólico indexado de ventrículo derecho y, con la disincronía ventricular izquierda evaluada mediante la desviación estándar de los tiempos segmentarios al pico de *strain* circunferencial.



## **REFERENCIAS**

1. Mall F. On the muscular architecture of the ventricles of the human heart. *Am J Anat* 1911; 11: 211 - 66.
2. Mac Callum JB. On the muscular architecture and growth of the ventricles of the heart. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1900; 9: 307 - 35.
3. Anderson RH, Ho SY, Redmann K, Sanchez - Quintana D, Lunkenheimer PP. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 517 - 25.
4. Torrent - Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrió I, Ferreira A, Samuels LE, Narula J. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 389 - 92.
5. Torrent - Guasp FF, Whimster WF, Redmann K. A silicone rubber mould of the heart. *Technol Health Care* 1997; 5: 13 - 20.
6. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK. Left Ventricular Structure and Function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1988 - 2001.
7. Rankin JS, Mc Hale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JC Jr, Anderson RW. The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res* 1976; 39: 304 - 13.
8. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H610 - 20.
9. Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1334 - 42.
10. Lorenz CH, Pastorek JS, Bundy JM. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; 2: 97 - 108.
11. Syed FF, Hai JJ, Lachman N, De Simone C, Asirvatham SJ. The infrahisian conduction system and endocavitary cardiac structures: relevance for the invasive electrophysiologist. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39: 45 - 56.
12. Scher AM. Studies of the electrical activity of the ventricles and the origin of the QRS

- complex. *Acta Cardiol* 1995; 50: 429 - 65.
13. Vanagt WY, Verbeek XA, Delhaas T, Gewillig M, Mertens L, Wouters P, Meyns B, Daenen WJ, Prinzen FW. Acute hemodynamic benefit of left ventricular apex pacing in children. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 932 - 6.
14. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1104 - 11.
15. Yin FC, Yamada H. The effects of left ventricular stretch versus cavity pressure on intramyocardial pressure. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 299 - 305.
16. Fukuda N, Granzier HL. Titin / connectin-based modulation of the Frank - Starling mechanism of the heart. *J Muscle Res Cell Motil* 2005; 26: 319 - 23.
17. Semafuko WE, Bowie WC. Papillary muscle dynamics: in situ function and responses of the papillary muscle. *Am J Physiol* 1975; 228:1800 - 7.
18. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, Belohlavek M. Apex – to - base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163 - 72.
19. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Relation of regional cross - fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three - dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* 1994; 89: 1174 - 82.
20. Taber LA, Yang M, Podszus WW. Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech* 1996; 29: 745 - 52.
21. Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB Jr. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H640 - 7.
22. Winter S, Nesser HJ. Echocardiography for cardiac resynchronization. The next step. *Handbook Medtronic Europe* 2007; 1 - 55.
23. Burri H, Müller H, Vieira I, Lerch R. Poor agreement of echocardiographic measures of ventricular dyssynchrony. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 235 - 240.
24. Nesser HJ, Winter S. Speckle Tracking in the Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony. *Echocardiography* 2009; 26: 324 - 336.

25. Burgess MI, Jenkins C, Chan J, Marwick TH. Measurement of ventricular dyssynchrony in Patients with ischaemic cardiomyopathy: A comparison of real - time three - dimensional and tissue Doppler echocardiography. *Heart* 2007; 93: 1191 - 1196.
26. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608 - 2616.
27. Cai Q, Ahmad M. Left Ventricular Dyssynchrony by Three - Dimensional Echocardiography: Current Understanding and Potential Future Clinical Applications. *Echocardiography* 2015; 32: 1299 - 1306.
28. Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, Ghio S, van de Veire NR, Holman ER, van der Wall EE, Tavazzi L, Schalij MJ, Bax JJ. Real - time three - dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 392 - 399.
29. Russo C, Jaubert MP, Jin Z, Homma S, Di Tullio MR. Intra - and interobserver reproducibility of left ventricular mechanical dyssynchrony assessment by real time three - dimensional echocardiography. *Echocardiography* 2012; 23.
30. Soliman OI, Krenning BJ, Geleijnse ML, Nemes A, Bosch JG, van Geuns RJ, Kirschbaum SW, Anwar AM, Galema TW, Vletter WB, ten Cate FJ. Quantification of left ventricular volumes and function in patients with cardiomyopathies by real - time three - dimensional echocardiography: a head – to - head comparison between two different Semi - automated endocardial border detection algorithms. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1042 - 9.
31. Kleijn SA, Aly MF, Knol DL, Terwee CB, Jansma EP, Abd El-Hady YA, Kandil HI, Sorour KA, van Rossum AC, Kamp O. A meta - analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three - dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 763 - 75.
32. Aly MFA, Kleijn SA, de Boer K, Abd El-Hady YA, Sorour KA, Kandil HI, van Rossum AC, Kamp O. Comparison of three - dimensional echocardiographic software packages for assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2013; 14: 700 - 710.

- 33.Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. IEEE Trans Biomed Eng 1991; 38: 280 - 286.
- 34.Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Non - invasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 789 - 793.
- 35.Tatsumi K, Tanaka H, Yamawaki K, Ryo K, Omar AM, Fukuda Y, Norisada K, Matsumoto K, Onishi T, Gorcsan J 3rd, Yoshida A, Kawai H, Hirata K. Utility of comprehensive assessment of strain dyssynchrony index by speckle tracking imaging for predicting response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2011; 107: 439 - 446.
- 36.Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J. Usefulness of three - dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. Am J Cardiol 2010; 105: 235 - 242.
- 37.Gorcsan J, Tanaka H: Are new myocardial tracking systems of three - dimensional strain a reality in daily clinical practice? Rev Esp Cardiol 2011; 64: 1082 - 1089.
- 38.Altman M, Bergerot C, Aussoleil A, Davidsen ES, Sibellas F, Ovize M, Bonnefoy-Cudraz E, Thibault H, Derumeaux G. Assessment of left ventricular systolic function by deformation imaging derived from speckle tracking: a comparison between 2D and 3D echo modalities. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014; 15:316 - 323.
- 39.Tatsumi K, Tanaka H, Tsuji T, Kaneko A, Ryo K, Yamawaki K, Omar AM, Fukuda Y, Norisada K, Matsumoto K, Onishi T, Yoshida A, Kawai H, Hirata K. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy. Cardiovasc Ultrasound 2011; 9: 11.
- 40.Thebault C, Donal E, Bernard A, Moreau O, Schnell F, Mabo P, Leclercq C. Real - time three - dimensional speckle tracking echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. Eur J Echocardiogr 2011; 12: 26 - 32.
- 41.Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C, De Marco E, Di Mauro M, Esposito R, Gallina S, Montisci R, Rossi A, Galderisi M, Nistri S, Agricola E, Mele D. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsión. Heart Fail Rev 2016; 21: 77 - 94.

42. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle - tracking radial strain from routine black – and - white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 960 - 968.
43. Park JH, Kusunose K, Motoki H, Kwon DH, Grimm RA, Griffin BP, Marwick TH, Popović ZB. Assessment of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Ischemic Cardiomyopathy: Head – to - Head Comparison between Two - Dimensional Speckle - Based Strain and Velocity Vector Imaging Using Volumetric Assessment by Cardiac Magnetic Resonance as a “Gold Standard”. *Echocardiography* 2015; 32: 956 - 965.
44. Cannesson M, Tanabe M, Suffoletto MS, Schwartzman D, Gorcsan J. Velocity vector imaging to quantify ventricular dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 949 - 953.
45. Pettigrew RI, Oshinski JN, Chatzimavroudis G, Dixon WT. MRI techniques for cardiovascular imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 10: 590 - 601.
46. Oliver-Ruiz JM, Bret-Zurita M. Resonancia magnética en la valoración de los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 895 - 8.
47. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147: 218 - 223.
48. Grothues F, Smith GS, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of inter - study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two - dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 29 - 34.
49. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010; 12: 71.
50. Lenz GW, Haacke EM, White RD. Retrospective cardiac gating: a review of technical aspects and future directions. *Magn Reson Imaging* 1989; 7: 445 - 455.
51. Hernández C, Zudaire B, Castaño S, Azcárate P, Villanueva A, Bastarrika G. Principios básicos de resonancia magnética cardiovascular (RMC): secuencias, planos de adquisición y protocolo de estudio. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 405 - 418.
52. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Higgins CB. Cardiovascular shunts: MR imaging

- evaluation. *Radiographics* 2003; 23: S181 - 94.
53. García Fernández MA, García MJ. Conceptos generales del imagen cardiaca para el clínico. Capítulo 1. Cardioimagen para el clínico. SEC 2015-A. CTO Editorial.
54. Carreras F, Guillaumet E, Pujadas S, López - Salguero R, Liger C, Leta R, Pons - Lladó G. Estudio morfológico de las venas pulmonares por angiorresonancia magnética. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1226 - 9.
55. Babu - Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlourous PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of Fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation* 2006; 113: 405 - 13.
56. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady - state precession versus fast low - angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology* 2001; 219: 264 - 269.
57. Carr HY. Steady - state free precession in nuclear magnetic resonance. *Phys Rev* 1958; 112: 1693 - 1701.
58. Bieri O, Scheffler K. Fundamentals of Balanced Steady State Free Precession MRI. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 2 - 11.
59. Setser RM, Fischer SE, Lorenz CH. Quantification of left ventricular function with magnetic resonance images acquired in realtime. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 430 - 438.
60. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Measurement with Phase - Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation. *RadioGraphics* 2002; 22: 651 - 671.
61. Pujadas S, Carreras F, Subirana MT. Estudio de las cardiopatías congénitas por resonancia magnética cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6: 57E-64E.
62. Mc Veigh ER. MRI of myocardial function: motion tracking techniques. *Magnetic Resonance Imaging* 1996;14 (2): 137-150.
63. Guttman MA, Prince JL, Mc Veigh ER. Tag and contour detection in tagged MR images of the left ventricle. *IEEE TMI* 1993; 13:74-88.
64. Moore CC, McVeigh ER, Zerhouni EA. Quantitative tagged magnetic resonance imaging of the normal human left ventricle. *Topics in MRI* 2000; 11:359-371.
65. Young AA, Axel L. Three - dimensional motion and deformation of the heart wall: estimation

- with spatial modulation of magnetization: a model-based approach. *Radiology* 1992;185:241–247.
- 66.O'Dell WG, Moore CC, Hunter WC, Zerhouni EA, McVeigh ER. Three - dimensional myocardial deformations calculation with displacement field fitting to tagged MR images. *Radiology* 1995; 195:829 – 835.
- 67.Denney TS Jr, Prince JL. Reconstruction of 3D left ventricular motion from planar tagged cardiac MR images: an estimation theoretic approach. *IEEE Trans Med Imaging* 1995; 14:625–635.
- 68.Young AA, Kraitichman DL, Dougherty L, Axel L. Tracking and finite element analysis of stripe deformation in magnetic resonance tagging. *IEEE Trans Med Imaging* 1995; 14:413–421.
- 69.Bolster BD, McVeigh ER, Zerhouni EA. Myocardial tagging in polar coordinates with striped tags. *Radiology* 1990; 177:769–72.
- 70.Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology* 1989; 171:841–9.
- 71.Mosher TJ, Smith MB. A DANTE tagging sequence for the evaluation of translational sample motion. *Magn Reson Med* 1990; 15:334–9.
- 72.Moore CC, Reeder SB, Mc Veigh ER. Tagged MR imaging in a deforming phantom-photographic validation. *Radiology* 1994;190:765-769.
- 73.Reeder SB, Mc Veigh ER. Tag contrast in breath - hold cine cardiac MRI. *Magn Reson Med* 1994; 31 :521- 525.
- 74.Osman NF, McVeigh ER, Prince JL. Imaging heart motion using harmonic phase MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 2000; 19:186 - 202.
- 75.Osman NF, Prince JL. Angle images for measuring heart motion from tagged. MRI. *Proc IEEE Conf Image Proc* 1998; I: 704 - 708.
- 76.Garot J, Bluemke DA, Osman NF, Rochitte CE, McVeigh ER, Zerhouni EA, Prince JL, Lima JA. Fast Determination of Regional Myocardial Strain Fields From Tagged Cardiac Images Using Harmonic Phase MRI. *Circulation* 2000;101:981-988.
- 77.Nishimura DG, Irarrasabal P, Meyer CH. A velocity K - space analysis of flow effects in echo - planar and spiral imaging. *Magn Reson Med* 1995; 33:549-556.
- 78.Tang C, Mc Veigh ER, Zerhouni EA. EPI for improvement of myocardial tag contrast:

- Comparison with SPGR. *Magn Reson Med*. 1995; 33:443-447.
79. Wedeen VJ, Weisskoff RM, Reese TG, Beache GM, Poncelet BP, Rosen BR, Dinsmore RE. Motionless movies of myocardial strain - rates using stimulated echoes. *Magn Reson Med* 1995; 33:401-408.
80. Conturo TE, Robinson BH. Analysis of encoding efficiency in MR imaging of velocity magnitude and direction. *Magn Reson Med* 1992:233-247.
81. Götte MJ, Germans T, Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2002-2011.
82. Li P1, Meng H, Liu SZ, Vannan MA. Quantification of left ventricular mechanics using vector - velocity imaging, a novel feature tracking algorithm, applied to echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Chinese Medical Journal* 2012; 125:2719-2727.
83. Van Mierop LH, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133.
84. Van Praagh R, Van Praagh S, Nebesar RA, Muster AJ, Sinha SN, Paul MH. Tetralogy of Fallot: Underdevelopment of the pulmonary infundibulum and its sequelae. *Am J Cardiol* 1970; 26:25-33.
85. Fallot A. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Mars Med* 25, 1888.
86. Apitz C, Anderson RH, Redington AN. Tetralogy of Fallot with Pulmonary Stenosis. Capítulo 37. *Pediatric Cardiology* (3rd Edition) 2009 ISBN: 978-0-7020-3064-2.
87. Corno AF, Kocica MJ. Potential Implications of the Helical Heart in Congenital Heart Defects. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann* 2007; 10: 61-67.
88. González JA, Cadavid AM, Aguilera D. Artículo de actualización para formación continuada: Tetralogía de Fallot. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15: 139 - 147.
89. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: Prevalence and risk factors. *Am J Med Genet* 2000; 97:319.
90. Alexiou C, Mahmoud H, Al - Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, Monro JL. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;



- 71: 494-500.
- 91.Sarris GE, Comas JV, Tobota Z, Maruszewski B. Results of reparative surgery for tetralogy of Fallot: data from the European Association for Cardio - Thoracic Surgery Congenital Database. *European Journal of Cardio - Thoracic Surgery* 2012; 42: 766–77.
  - 92.Hamada H, Terai M, Jibiki T, Nakamura T, Gatzoulis MA, Niwa K. Influence of early repair of tetralogy of Fallot without an outflow patch on late arrhythmias and sudden death: a 27 - year follow - up study following a uniform surgical approach. *Cardiol Young* 2002; 12:345–51.
  - 93.Lindberg HL, Saatvedt K, Seem E, Hoel T, Birkeland S. Single - center 50 years' experience with surgical management of tetralogy of Fallot. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2011; 40 :538 - 542.
  - 94.Murphy JG, Gersh BJ, Mair PD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993; 329: 593-9.
  - 95.Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Dewald O, Kreuzer E, Welz A, Netz H, Kliner W, Reichart B. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in adulthood: 35 years follow - up in 104 patients corrected at the age of 18 or older. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45: 178–81.
  - 96.Chiu SN, Wang JK, Chen HC, Lin MT, Wu ET, Chen CA, Huang SC, Chang CI, Chen YS, Chiu IS, Chen CL, Wu MH. Long - term survival and unnatural deaths of patients with repaired tetralogy of Fallot in an Asian cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 120 - 5.
  - 97.Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, Webb GD, McCrindle BW. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 156 - 64.
  - 98.Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schark C, Keck EW. Left Ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: risk factors for late left ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol* 1990; 11: 61 - 8.
  - 99.O' Meagher S, Choudhary P, Duflou J, Puranik R, Celermajer DS. Causes of death in tetralogy of Fallot in adults - An autopsy study. *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 1547 - 8.
  100. Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez - Recalde A, Peinado R, Polo L, Gomez - Rubin C, Lopez - Sendon JL, Oliver JM. Incidence and Predictors of Sudden Cardiac Arrest in Adults

- With Congenital Heart Defects Repaired Before Adult Life. *Am J Cardiol* 2012; 110: 109 - 117.
101. Abd El Rahman MY, Abdul - Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart* 2000; 84: 416 - 20.
  102. Davlourous PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, Smith GC, Tat T, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Right Ventricular Function in Adults with Repaired Tetralogy of Fallot Assesed With Cardiovascular Magnetic resonance Imaging: Detrimental Role of Right Ventricular Outflow Aneurisms or Akinesia and Adverse Right - to Left ventricular Interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2044 - 52.
  103. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical Interaction in Tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995; 92: 231 - 237.
  104. Ghai A, Silversdes C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left Ventricular dysfunction Is a Risk Factor for Sudden death in Adults Late After repair of Tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1675 - 80.
  105. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors Associated With Impared Clinical Status in Long - Term Survivors of Tetralogy of Fallot Repair Evaluated by Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1068 - 74.
  106. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, del Nido PJ, Geva T. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008; 94: 211 - 16.
  107. Bokma JP, Winter MM, Oosterhof T, Vliegen HW, van Dijk AP, Hazekamp MG, Koolbergen DR, Groenink M, Mulder BJ, Bouma BJ. Preoperative thresholds for mid-to-late haemodynamic and clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 2016; 37: 829 - 35.
  108. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, Babu-Narayan SV, Schreier J, Gatzoulis MA, Groenink M, Inuzuka R, Kilner PJ, Koyak Z, Landzberg MJ, Mulder B, Powell AJ, Wald R, Geva T. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart* 2014; 100: 247 -

- 253.
109. Cheung EW, Liang XC, Lam WW, Cheung YF. Impact of right ventricular dilation on left ventricular myocardial deformation in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1264 - 1270.
110. Kempny A, Diller GP, Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Bunck ACh, Maintz D, Baumgartner H. Right ventricular - left ventricular interaction in adults with tetralogy of Fallot: a combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol* 2012; 154: 259 - 264.
111. Abd El Rahman M, Hui W, Yigitbasi M, Dsebissowa F, Schubert S, Hetzer R, Lange PE, Abdul - Khaliq H. Detection of left ventricular Asynchrony in patients with Right Bundle Branch Block after Repair of Tetralogy of Fallot Using Tissue - Doppler Imaging - Derived Strain. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 915 - 21.
112. Diller GP, Kempny A, Liodakis E, Alonso - Gonzalez R, Inuzuka R, Uebing A, Orwat S, Dimopoulos K, Swan L, Li W, Gatzoulis MA, Baumgartner H. Left ventricular longitudinal function predicts life - threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2012; 125: 2440 - 2446.
113. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Zhang L, Ren P. Impaired Right and Left Ventricular Function in Asymptomatic Children with Repaired Tetralogy of Fallot by Two - Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study *Echocardiography* 2015; 32: 135 - 143.
114. Ortega M, Friedman JK, Geva T, Harrild DM. Relation of left ventricular dyssynchrony measured by cardiac magnetic resonance tissue tracking in repaired tetralogy of Fallot to ventricular tachycardia and death. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1535 - 1540.
115. Moon TJ, Choueider N, Geva T, Valente AM, Gauvreau K, Harrild DM. Relation of Biventricular Strain and Dyssynchrony in Repaired Tetralogy of Fallot Measured by Cardiac Magnetic Resonance to Death and Sustained Ventricular Tachycardia. *Am J Cardiol* 2015; 115: 676 - 680.
116. Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2016; 102: 209 - 215.
117. Helm RH, Lardo AC. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Mechanical

Dyssynchrony. *Current Opinion in Cardiology* 2008; 23:440-446.

118. Brignole M, Auricchio A, Baron - Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34: 2281 - 2329.
119. Samyn MM, Powell AJ, Garg R, Sena L, Geva T. Range of ventricular dimensions and function by steady-state free precession cine MRI in repaired tetralogy of Fallot: right ventricular outflow tract patch vs. conduit repair. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 934 - 940.
120. Harrild DM, Berul CI, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, Walsh EP. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 445 - 451.
121. Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, Benson DW, Mazur W. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp* 2011; 48: 2356.
122. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES, Benson DW, Mazur W. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 144 - 51.
123. Kempny A, Fernández - Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H, Diller GP. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of fallot and healthy controls. *Journal of Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 32.
124. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients. *Circulation* 2001; 104: 3026 - 9.
125. Bogaard MD, Doevendans P, Leenders GE, Loh P, Hauer RN, van Wessel H, Meine M. Can optimization of pacing settings compensate for a non - optimal left ventricular pacing site?

- Europace 2010; 12:1262 - 9.
126. Onishi T, Saha SK, Ludwig DR, Onishi T, Marek JJ, Cavalcante JL, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J. Feature tracking measurement of dyssynchrony from cardiovascular magnetic resonance cine acquisitions: comparison with echocardiographic speckle tracking. *Journal of Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 95.
  127. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, Nagueh SF, Zoghbi WA. A novel feature - tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 651 - 659.
  128. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Yang Y. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography* 2007; 24: 940 - 945.
  129. Williams LK, Urbano - Moral JA, Rowin EJ, Jamorski M, Bruchal-Garbicz B, Carasso S, Pandian NG, Maron MS, Rakowski H. Velocity Vector Imaging in the Measurement of Left Ventricular Myocardial Mechanics on Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Correlations with Echocardiographically Derived Strain Values. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1153 - 62.
  130. Kutty S, Deatsman SL, Nugent ML, Russell D, Frommelt PC. Assessment of regional right ventricular velocities, strain, and displacement in normal children using velocity vector imaging. *Echocardiography* 2008; 25: 294 - 307.
  131. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD. A population – based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 245 - 51.
  132. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 975 - 81.
  133. Harrison DA, Harris L, Siu SC, MacLoughlin CJ, Connelly MS, Webb GD, Downar E, McLaughlin PR, Williams WG. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1368 - 73.
  134. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, Fernandes

- SM, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll I, Cecchin F. Implantable cardioverter - defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008; 117: 363 - 370.
135. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marçon F, Alexander ME, Walsh EP. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004; 109: 1994 - 2000.
136. Roos - Hesselink J, Perlroth MG, Mc Ghie J, Spitaels S. Atrial arrhythmias in adults after repair of tetralogy of Fallot: correlations with clinical, exercise, and echocardiographic findings. *Circulation* 1995; 91: 2214 - 9.
137. Park SJ, MD, On YK, Kim JS, Park SW, Yang JH, Jun TG, Kang IS, Lee HJ, Choe YH, Huh J. Relation of Fragmented QRS Complex to Right Ventricular Fibrosis Detected by Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2012; 109: 110 - 115.
138. Deanfield JE, Ho SY, Anderson RH, Mc Kenna WJ, Allwork SP, Hallidie-Smith KA. Late sudden death after repair of tetralogy of Fallot: a clinicopathologic study. *Circulation* 1983; 67: 626 - 631.
139. Deanfield J, Mc Kenna W, Rowland E. Local abnormalities of right ventricular depolarization after repair of tetralogy of Fallot: a basis for ventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1985; 55: 522 - 525.
140. Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 67 - 73.
141. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 9.
142. Yoo BW, Kim JO, Kim YJ, Choi JY, Park HK, Park YH, Sul JH. Impact of pressure load caused by right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volume overload in patients with repaired tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 1299 - 304.
143. Latus H, Gummel K, Rupp S, Valeske K, Akintuerk H, Jux C, Bauer J, Schranz D, Apitz C. Beneficial effects of residual right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volume and function in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 424

- 30.
144. Chen CA, Chen SY, Wang JK, Tseng WY, Chiu HH, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Yang MC, Lu CW, Lin MT, Wu MH. Ventricular geometric characteristics and functional benefit of mild right ventricular outflow tract obstruction in patients with significant pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 2014; 167: 555 - 61.
  145. Yerebakan C, Klopsch C, Niefeldt S, Zeisig V, Vollmar B, Liebold A, Sandica E, Steinhoff G. Acute and chronic response of the right ventricle to surgically induced pressure and volume overload - an analysis of pressure - volume relations. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 10: 519 - 25.
  146. Kuehne T, Gleason BK, Saeed M, Turner D, Weil J, Teitel DF, Higgins CB, Moore P. Combined pulmonary stenosis and insufficiency preserves myocardial contractility in the developing heart of growing swine at midterm follow - up. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1422 - 7.
  147. Latus H, Hachmann P, Gummel K, Khalil M, Yerebakan C, Bauer J, Schranz D, Apitz C. Impact of residual right ventricular outflow tract obstruction on biventricular strain and synchrony in patients after repair of tetralogy of Fallot: a cardiac magnetic resonance feature tracking study. *European Journal of Cardio - Thoracic Surgery* 2015; 48: 83 - 90.
  148. Bricker JT. Sudden death and tetralogy of Fallot: risks, markers, and causes. *Circulation*. 1995; 92: 158 – 159.
  149. Tzemos N, Harris L, Carasso S, Subira LD, Greutmann M, Provost Y, Redington AN, Rakowski H, Siu SC, Silversides CK. Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2009; 103: 420 - 425.
  150. Vogel M, Sponring J, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 1669 - 1673.
  151. Dohi K, Onishi K, Gorcsan J, López - Candales A, Takamura T, Ota S, Yamada N, Ito M. Role of radial strain and displacement imaging to quantify wall motion dyssynchrony in patients with left ventricular mechanical dyssynchrony and chronic right ventricular pressure overload. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1206 -1212.
  152. Lumens J, Ploux S, Strik Metal. Comparative electromechanical and hemodynamic effects of left ventricular and biventricular pacing in dyssynchronous heart failure: electrical

- resynchronization versus left-right ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2395 – 403.
153. Weyman AE, Wann S, Feigenbaum H, Dillon JC. Mechanism of abnormal septal motion in patients with right ventricular volume overload: a cross - sectional echocardiographic study. *Circulation* 1976; 54:179–86.
154. Thambo JB, Dos Santos P, De Guillebon M, Roubertie F, Labrousse L, Sacher F, Iriart X, Lafitte S, Ploux S, Jais P, Roques X, Haissaguerre M, Ritter P, Clementy J, Narayan SM, Bordachar P. Biventricular stimulation improves right and left ventricular function after tetralogy of Fallot repair: Acute animal and clinical studies. *Heart Rhythm* 2010; 7: 344 - 350.
155. Thambo JB, De Guillebon M, Xhaet O, Dos Santos P, Roubertie F, Labrousse L, Iriart X, Ploux S, Haissaguerre M, Bordachar P. Biventricular pacing in patients with Tetralogy of Fallot: Non - invasive epicardial mapping and clinical impact. *Int J Cardiol* 2013; 163: 170 - 174.
156. Thattaliyath BD, Forsha DE, Stewart C, Barker PC, Campbell MJ. Evaluation of Right Ventricular Myocardial Mechanics using Velocity Vector Imaging of Cardiac MRI Cine Images in Transposition of the Great Arteries Following Atrial and Arterial Switch Operations. *Congenit Heart Dis* 2015; 10: 371 - 9.
157. Nordmeyer J, Tsang V, Gaudin R, Lurz P, Frigiola A, Jones A, Schievano S, van Doorn C, Bonhoeffer P, Taylor AM. Quantitative assessment of homograft function 1 year after insertion into the pulmonary position: impact of in situ homograft geometry on valve competence. *Eur Heart J* 2009; 30: 2147 - 54.
158. Diller GP, Radojevic J, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Emmanouil L, Orwat S, Swan L, Uebing A, Li W, Dimopoulos K, Gatzoulis MA, Baumgartner H. Systemic right ventricular longitudinal strain is reduced in adults with transposition of the great arteries, relates to subpulmonary ventricular function, and predicts adverse clinical outcome. *Am Heart J* 2012; 163: 859 - 866.
159. Gatzoulis MA, Elliott JT, Guru V, Siu SC, Warsi MA, Webb GD, Williams WG, Liu P, McLaughlin PR. Right and left ventricular systolic function late after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1352 - 1357.
160. Broberg CS, Aboulhosn J, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Khairy P, Earing MG, Opatowsky AR, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Webb G, Gurvitz MZ. Prevalence of left



- ventricular systolic dysfunction in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1215 - 1220.
161. Gibson DG, Brown DJ. Proceedings: Continuous assessment of left ventricular shape in man. *Br Hear J* 1975; 37: 556 - 7.
162. Takayasu H, Takahashi K, Takigiku K, Yasukochi S, Furukawa T, Akimoto K, Kishiro M, Shimizu T. Left ventricular torsion and strain in patients with repaired tetralogy of Fallot assessed by speckle tracking imaging. *Echocardiography* 2011; 28: 720 - 729.
163. Scherptong RW, Mollema SA, Blom NA, Kroft LJ, de Roos A, Vliegen HW, van der Wall EE, Bax JJ, Holman ER. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25: 669 - 676.
164. Yamamoto A, Takahashi N, Ishikawa M, Abe K, Kobayashi Y, Tamai J, Munakata K. Relationship between left ventricular function and wall motion synchrony in heart failure assessed by ECG - gated myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 751 - 759.
165. Therrien J, Provost Y, Merchant N, Williams W, Colman J, Webb G. Optimal timing for pulmonary valve replacement in adults after tetralogy of Fallot repair. *Am J Cardiol* 2005; 95: 779 - 782.
166. Śpiewak M, Małek LA, Petryka J, Mazurkiewicz L, Marczak M, Biernacka EK, Kowalski M, Hoffman P, Demkow M, Miśko J, Rużyłło W. Determinants of left - and right - ventricular ejection fractions in patients with repaired tetralogy of Fallot: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 539 - 546.
167. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2009; 119: 1370 - 1377.
168. Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Alhadad S, Prakash A, Cecchin F, Skrinjar O, Geva T, Powell AJ, Fornwalt BK. Patients with repaired tetralogy of Fallot suffer from intra- and inter-ventricular cardiac dyssynchrony: a cardiac magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1333 - 1343.
169. Nanthakumar K, Masse S, Poku K, Silversides CK, Chauhan VS, Mariani JA, Sivagangabalan G, Oechslin EN, Downar E, Harris L. Intraoperative high - density global

- mapping in adult - repaired tetralogy of Fallot altered left ventricular and right ventricular activation and implications for resynchronization strategies. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2409 – 11.
170. Hui W, Slorach C, Dragulescu A, Mertens L, Bijmens B, Friedberg MK. Mechanisms of Right Ventricular Electromechanical Dyssynchrony and Mechanical Inefficiency in Children After Repair of Tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 610 - 618.
171. Roche SL, Grosse - Wortmann L, Redington AN, Slorach C, Smith G, Kantor PF, Friedberg MK. Exercise induces biventricular mechanical dyssynchrony in children with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2010; 96: 2010 - 2015.
172. Kowalik E, Kowalski M, Rozanski J, Kuśmierczyk M, Hoffman P. The impact of pulmonary regurgitation on right ventricular regional myocardial function: An echocardiographic study in adults after total repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 1199 - 1204.
173. Frigiola A, Redington AN, Cullen S, Vogel M. Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2004; 110: II153 - II157.
174. Fernandes FP, Manlhiot C, Roche SL, Grosse - Wortmann L, Slorach C, McCrindle BW, Mertens L, Kantor PF, Friedberg MK. Impaired left ventricular myocardial mechanics and their relation to pulmonary regurgitation, right ventricular enlargement and exercise capacity in asymptomatic children after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 494 - 503.
175. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder BJ. Effects of volume and / or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B - type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1051 -1055.
176. Tobler D, Crean AM, Redington AN, Van Arsdell GS, Caldarone CA, Nanthakumar K, Stambach D, Dos L, Wintersperger BJ, Oechslin EN, Silversides CK, Wald RM. The left heart after pulmonary valve replacement in adults late after tetralogy of Fallot repair. *Int J Cardiol* 2012; 160: 165 - 170.
177. van Huysduynen BH, van Straten A, Swenne CA, , Maan AC, van Eck HJ, Schaliij MJ, van der Wall EE, de Roos A, Hazekamp MG, Vliegen HW. Reduction of QRS duration after

- pulmonary valve replacement in adult Fallot patients is related to reduction of right ventricular volume. *Eur Heart J* 2005; 26: 928 - 932.
178. Gengsakul A, Harris L, Bradley TJ, Webb GD, Williams WG, Siu SC, Merchant N, McCrindle BW. The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 462 - 468.
  179. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony by Speckle Tracking Strain Imaging Comparison Between Longitudinal, Circumferential, and Radial Strain in Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1944 - 52.
  180. Oosterhof T, Vliegen HW, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Bouma B, Mulder BJ. Long - term effect of pulmonary valve replacement on QRS duration in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2007; 93: 506 - 509.
  181. Therrien J, Siu SC, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, Williams WG, Webb G, Gatzoulis MA. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 2489 - 2494.
  182. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31: 2915 - 2957.
  183. Lee C, Kim YM, Lee CH, Kwak JG, Park CS, Song JY, Shim WS, Choi EY, Lee SY, Baek JS. Outcomes of Pulmonary Valve Replacement in 170 Patients With Chronic Pulmonary Regurgitation After Relief of Right Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1005 - 14.
  184. Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, Bouma BJ, Zwinderman AH, Hazekamp MG, de Roos A, Mulder BJ. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 116: 545 - 551.
  185. Ferraz Cavalcanti PE, Sa´ MPBO, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, de Azevedo OM Jr, de Vasconcelos Silva FP, Lins RF, Lima Rde C. Pulmonary

- valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta - analysis and meta - regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2227 - 2243.
186. Oosterhof T, Meijboom FJ, Vliegen HW, Hazekamp MG, Zwinderman AH, Bouma BJ, van Dijk AP, Mulder BJ. Long - term follow - up of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. *Eur Heart J* 2006; 27: 1478 - 84.
187. Sabate - Rotes A, Connolly HM, Warnes CA, Ammash NM, Phillips SD, Dearani JA, Schaff HV, Burkhardt HM, Hodge DO, Asirvatham SJ, McLeod CJ. Ventricular Arrhythmia Risk Stratification in Patients With Tetralogy of Fallot at the Time of Pulmonary Valve Replacement. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 110 - 116.
188. Gursu HA, Varan B, Sade E, Erdogan I, Ozkan M. Analysis of right ventricle function with strain imaging before and after pulmonary valve replacement. *Cardiol J* 2016; 23: 195 - 201.
189. Solarz DE, Witt SA, Glascock BJ, Jones FD, Khoury PR, Kimball TR. Right ventricular strain rate and strain analysis in patients with repaired tetralogy of Fallot: Possible interventricular septal compensation. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 338 - 344.
190. Scherptong RW, Mollema SA, Blom NA, Kroft LJ, de Roos A, Vliegen HW, van der Wall EE, Bax JJ, Holman ER. Right ventricular peak systolic longitudinal strain is a sensitive marker for right ventricular deterioration in adult patients with tetralogy of Fallot. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25: 669 - 676.
191. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, Reneman RS. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98: 588 - 95.
192. Fogel MA, Weinberg PM, Fellows KE, Hoffman EA. A study in ventricular - ventricular interaction. Single right ventricles compared with systemic right ventricles in a dual - chamber circulation. *Circulation* 1995; 92: 219 - 30.
193. Horowitz LN, Alexander JA, Edmunds LH. Postoperative right bundle branch block: Identification of three levels of block. *Circulation* 1980; 62: 319 - 328.
194. Horowitz LN, Simson MB, Spear JF, Josephson ME, Moore EN, Alexander JA, Kastor JA, Edmunds LH. The mechanism of apparent right bundle branch block after transatrial repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 1979; 59: 1241 - 1252.
195. Russell K, Smiseth OA, Gjesdal O, Qvigstad E, Norseng PA, Sjaastad I, Opdahl A,

- Skulstad H, Edvardsen T, Remme EW. Mechanism of prolonged electromechanical delay in late activated myocardium during left bundle branch block. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H2334 - 43.
196. Merchant FM, Kella D, Book WM, Langberg JJ, Lloyd MS. Cardiac Resynchronization Therapy in Adult Patients with Repaired Tetralogy of Fallot and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 321 - 328.



## **ARTÍCULO ORIGINAL**





# Relation of Left Ventricular Dyssynchrony Measured by Cardiac Magnetic Resonance Tissue Tracking in Repaired Tetralogy of Fallot to Ventricular Tachycardia and Death

Marta Ortega, MD\*, John K. Triedman, MD, Tal Geva, MD, and David M. Harrild, MD, PhD

The impact of left ventricular (LV) dyssynchrony on clinical outcomes in patients with tetralogy of Fallot (TOF) is unknown. The aim of this study was to test the hypothesis that LV dyssynchrony assessed by cardiac magnetic resonance (CMR)-derived tissue tracking in patients with repaired TOF is associated with ventricular tachycardia (VT) and death. Included patients had repaired TOF and CMR data from 2000 and 2008. Patients ( $n = 13$ ) had histories of death or sustained VT. Control subjects ( $n = 26$ ), with no death or VT, were matched by age at CMR and type of last surgical procedure. Demographic, clinical, and electrocardiographic data were recorded. CMR short-axis cine data were analyzed by tracking the motion of the endocardial border using commercial software. LV dyssynchrony was quantified as the maximum difference in time to peak radial displacement, circumferential strain, and radial strain among the 6 ventricular segments and the standard deviation of the times to peak value. There were no differences between groups in clinical, electrocardiographic, or demographic characteristics. Among CMR parameters, right ventricular volumes were higher and ejection fractions lower in the patient group. Indexes of LV dyssynchrony were higher in the patient group (e.g., maximum time difference of circumferential strain 94 vs 46 ms,  $p < 0.001$ ; standard deviation of circumferential strain 37.8 vs 20.3 ms,  $p < 0.01$ ). In a multivariate model including LV synchrony variables, the best outcome discriminator was maximum time difference to peak circumferential strain ( $p < 0.01$ ). In conclusion, tissue tracking applied to CMR images identifies indexes of LV synchrony associated with death and VT in patients with repaired TOF. © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2011;107:1535–1540)

Poor clinical outcomes in tetralogy of Fallot (TOF) have been shown to be related to electrophysiologic abnormalities and changes in ventricular size and function.<sup>1,2</sup> In this study, we sought to assess left ventricular (LV) synchrony among patients with repaired TOF using a novel technique, tissue tracking of cardiac magnetic resonance (CMR) images. Published research on tissue-tracking CMR using nontagging techniques is scant<sup>3,4</sup>; to our knowledge, this is the first report relating these measurements to clinical outcomes. To this end, we compared differences in synchrony indexes between patients who had sustained ventricular tachycardia (VT) or death and a matched control group that did not experience these outcomes. In addition, we evaluated the relation between indexes of dyssynchrony and global LV systolic function.

## Methods

This study was designed as a single-center, retrospective case-control analysis. Inclusion criteria included (1) diagnosis of TOF, (2) CMR with adequate quality short-axis cine images occurring from 2000 to 2008, and (3)  $\geq 10$  years between TOF repair and CMR evaluation. Patients ( $n = 13$ ) experienced sustained VT or death after CMR. For each patient in the case group, 2 control subjects who did not experience these outcomes and fulfilled the same inclusion criteria were matched by age at CMR ( $\pm 5$  years) and type of TOF repair (categorized as right ventricular outflow tract patch, right ventricle-to-pulmonary artery conduit, pulmonary valve replacement, or unspecified or unknown). The study was approved by the Scientific Review Committee of the Department of Cardiology and by the Children's Hospital Boston Committee on Clinical Investigation.

For patients, the CMR studies used for analysis were the last available before the occurrence of death or VT. For control subjects, the CMR study nearest in time to the matched case was used. The following data were extracted from the patients' medical records: gender, age at TOF repair, type of last surgical procedure, age at CMR, and New York Heart Association class at the time of CMR. QRS duration on electrocardiography at the time of CMR, measured from the first to the last sharp vector crossing the isoelectric line, was recorded. The presence of right bundle branch block and left anterior hemiblock were noted as well.

Department of Cardiology, Children's Hospital Boston, and Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. Manuscript received November 6, 2010; revised manuscript received and accepted January 6, 2011.

Dr. Ortega was supported by La Paz Fund (hospital La Paz Research Foundation, Madrid, Spain). This study was supported in part by the Higgins Family Noninvasive Cardiac Imaging Research Fund.

\*Corresponding author: Tel: 34-91-207-1867; fax: 34-91-727-7040.  
E-mail address: [marta.ortega.molina@gmail.com](mailto:marta.ortega.molina@gmail.com) (M. Ortega).

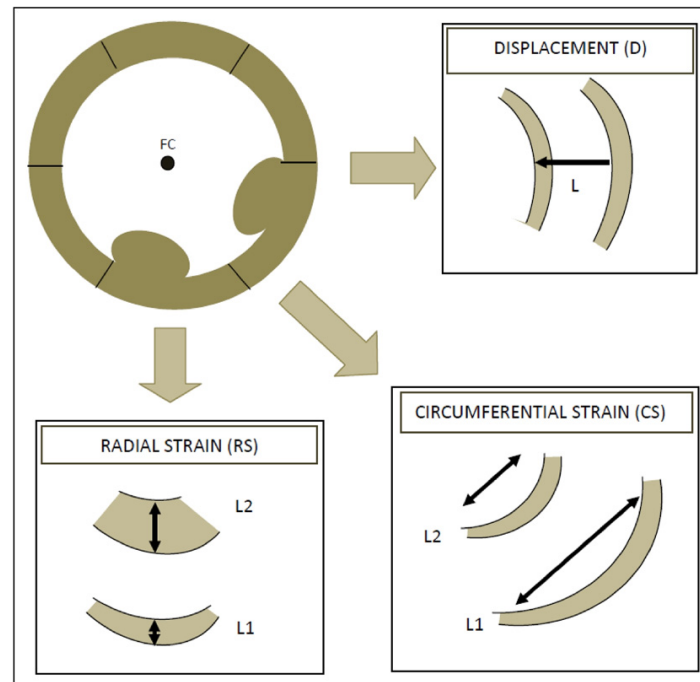


Figure 1. Radial displacement and strain measurements. A short-axis slice of the left ventricle at the midpapillary muscle level is divided into 6 segments. For each segment, average values of radial displacement ( $L$ ) (millimeters), relative to a floating centroid ( $FC$ ), and radial and circumferential strain ( $(L2 - L1)/L1$ ) (percentage) are obtained.

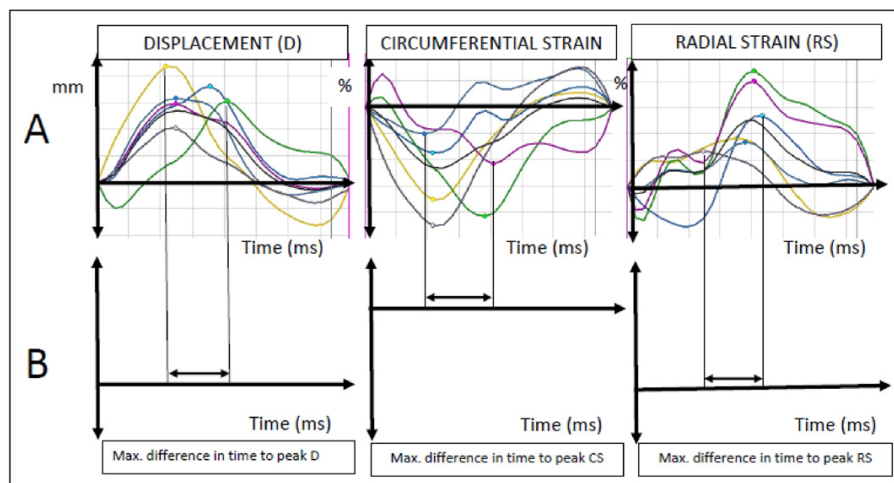


Figure 2. Calculation of the dyssynchrony indexes. (A) Radial displacement, circumferential strain, and radial strain for the 6 segments of a short-axis slice during a cardiac cycle. (B) Maximum differences in segmental times to peak displacement and strain.

The details of the CMR protocol used in our laboratory for the assessment of patients with repaired TOF have been published.<sup>5</sup> Briefly, studies were performed with a commercially available 1.5-T whole-body scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), using an appropriate coil for patient size. Ventricular dimensions and function were assessed

using an electrocardiographically gated steady-state free-precession cine magnetic resonance pulse sequence during brief periods of breath-holding in the following planes: ventricular 2-chamber (vertical long-axis), 4-chamber (horizontal long-axis), and short-axis planes (perpendicular to the ventricular long-axis plane on the basis of the previous 4-chamber images), with 12 to 14 equidistant slices com-

Table 1  
Demographic, electrocardiographic, and cardiac magnetic resonance characteristics

Variable	All Patients (n = 39)	Death/VT (n = 13)	Controls (n = 26)	p Value
Male/female	24/15	9/4	15/11	0.72
Median age at CMR (years)	35 (16–72)	35 (17–72)	33 (16–64)	0.67
Median age at TOF repair (years)	7 (0.3–51)	9 (0.5–40)	6 (0.3–51)	0.83
New York Heart Association class III or IV	8%	15%	4%	0.25
Electrocardiographic characteristics				
QRS duration (ms)	160 (90–210)	160 (140–210)	160 (90–210)	0.36
Right bundle branch block	64%	61%	65%	1
Left anterior hemiblock	20%	38%	11%	0.09
CMR variables				
RV end-diastolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	136 (75–348)	187 (92–348)	125 (76–272)	0.01
RV end-systolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	73 (22–238)	119 (60–238)	57 (22–147)	<0.01
RV ejection fraction (%)	48 (21–76)	39 (21–53)	51 (26–76)	<0.01
Pulmonary regurgitation fraction (%)	33 (0–62)	32 (1–62)	33 (0–61)	0.38
LV end-diastolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	89 (46–168)	92 (46–159)	88 (59–169)	0.37
LV end-systolic volume index (ml/m <sup>2</sup> )	39 (19–94)	41 (27–94)	35 (19–93)	0.03
LV ejection fraction (%)	57 (32–71)	49 (32–71)	60 (42–69)	0.01
Presence of infundibular aneurysm	13%	8%	15%	0.64

Data are expressed as median (range) or as percentages.

pletely covering both ventricles. Flow measurements were performed in the proximal main pulmonary artery using a retrospectively gated velocity-encoded cine magnetic resonance imaging pulse sequence during free breathing. CMR image analysis was performed using commercially available computer workstation (Extended MR WorkSpace version 2.6; Philips Medical Systems) and software (Mass and Flow; MEDIS Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands). LV and right ventricular end-diastolic (maximal) and end-systolic (minimal) volumes, mass at end-diastole, stroke volumes, and ejection fractions were measured as previously described.<sup>5</sup> The presence of infundibular aneurysm was noted.

Indexes of LV dyssynchrony were measured from CMR studies using Velocity Vector Imaging version 3.03 (Siemens Medical Systems, Malvern, Pennsylvania), a tissue-tracking software package. Custom-built filters were used to modify the Digital Imaging and Communications in Medicine headers of the CMR data sets to allow them to be analyzed by this package. Tissue tracking was applied to CMR short-axis frames at the midpapillary muscle level, divided into 6 segments of equal size. A series of 8 to 10 points were manually placed on the endocardial and epicardial surfaces. A splined contour was defined by these points and subdivided into 48 points (8 per segment). The motion of the 48 points along the contour was tracked automatically by the software package. Circumferential strain, radial strain, and radial displacement (relative to a floating centroid) were calculated for each of the 48 points (Figure 1). Endocardial contours were used for the calculation of circumferential strain and radial displacement. Values at the 8 points within each segment were averaged to produce 1 value per segment. The frame rate of the cine CMR sequences varied from 20 to 40 frames/s (20 to 30 frames/cardiac cycle).

For each of the 6 segments in the short-axis slice, the values of the peak radial and circumferential strain and radial displacement, and times to peak values, were mea-

sured (Figure 2). The maximum difference in time to peak displacement and radial and circumferential strain, and the standard deviation of the times to peak values, served as the primary dyssynchrony variables (Figure 2). Each of the measurements was repeated 4 times and the mean value used for analysis.

The nonparametric Mann-Whitney test was used to assess differences between groups of continuous variables; Fisher's exact test was used for categorical variables. Logistic regression analysis was used to examine relations between CMR data and dyssynchrony indexes and clinical outcomes. A multivariate model was constructed using variables associated with the clinical outcomes and identified by Spearman's correlation analysis to be most independent. Linear regression analysis was used to examine the relation between LV dyssynchrony indexes and LV function. Continuous data are expressed as median (range) and categorical data as frequency distributions. SPSS version 16 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) was used for statistical analysis. Absolute values of the magnitude of the strain are reported.

## Results

Table 1 lists demographic, electrocardiographic, and CMR data. The last surgical procedure before CMR consisted of right ventricular outflow tract patch in 15 patients (38%), right ventricle-to-pulmonary artery conduit in 9 (23%), pulmonary valve replacement in 6 (15%), and unknown in 9 (23%). Of the 13 patients, 6 (46%) died and 7 (54%) had sustained VT. There were no significant differences between groups in demographic or electrocardiographic parameters, although the presence of left anterior hemiblock tended to be more prevalent in patients ( $p = 0.09$ ). Among CMR variables, patients had higher RV end-diastolic and end-systolic volume indexes, higher LV end-systolic volume indexes, and lower left and right ventricular ejection fractions than control subjects. No differences were

Table 2  
Left ventricular dyssynchrony indexes

Variable	All Patients (n = 39)	Death/VT (n = 13)	Controls (n = 26)	p Value
Maximum segmental difference to peak value (ms)				
Radial displacement	35 (0–648)	51 (0–648)	30 (0–197)	0.03
Circumferential strain	59 (0–315)	94 (46–315)	46 (0–170)	<0.01
Radial strain	77 (0–342)	127 (23–342)	75 (0–260)	0.1
SD of time to peak value (ms)				
SD of radial displacement	16 (0–286)	26 (0–286)	12 (0–73.1)	0.02
SD of circumferential strain	25 (0–116)	38 (16–116)	20 (0–73.4)	<0.01
SD of radial strain	30 (0–122)	48 (10–122)	28 (0–116)	0.1

Data are expressed as median (range).

Table 3  
Multivariate analysis: indexes associated with death or ventricular tachycardia

Multivariate Analysis (Forward Logistic Regression)	Exp( $\beta$ ) (95% CI)	p Value	AUC (95% CI)
Maximum time difference to peak circumferential strain	1.02 (1–1.04)	0.06	0.89 (0.78–1)
RV end-systolic volume index	1.03 (1–1.06)	0.02	

Model includes right ventricular and LV end-systolic volume index and maximum difference in time to peak circumferential strain.

CI = confidence interval; exp( $\beta$ ) = odds in logistic regression analysis, AUC = area under the receiver-operating characteristic curve.

Table 4  
Relation between left ventricular dyssynchrony and left ventricular ejection fraction

Variable	Exp( $\beta$ )	p Value	R
Linear regression analysis			
Maximum time difference to peak			
Radial displacement	−0.03	0.04	−0.4
Circumferential strain	−0.05	0.01	−0.3
Radial strain	−0.03	0.13	−0.25
SD			
Radial displacement	−0.5	0.06	−0.4
Circumferential strain	−1.1	<0.01	−0.3
Radial strain	−0.65	0.12	−0.3
Multivariate regression analysis			
SD of circumferential strain	−1.09	0.007	

seen in the pulmonary regurgitation fraction or the presence of infundibular aneurysm.

The average peak circumferential strain in patients and control subjects was 12% (range 1.3% to 26%) and 19% (range 9% to 32%) ( $p < 0.01$ ). The average peak radial strain was 18% (range 5.7% to 49%) and 31% (range 7% to 59%) ( $p < 0.01$ ). Table 2 lists LV dyssynchrony indexes between the 2 groups.

A multivariate model was constructed, including the variables from Tables 1 and 2 found to be most closely associated with death or VT and independent from each other. These variables included right ventricular and LV end-systolic volume index and the maximum difference in time to peak circumferential strain. Right ventricular end-systolic volume index emerged as the best independent predictor of death or VT ( $p = 0.02$ ; Table 3). When the

analysis was repeated using only dyssynchrony variables, including those that had been associated with death or VT in the univariate analysis, the maximum difference in time to peak circumferential strain was the strongest predictor of poor outcomes ( $\beta = 1$ ,  $p < 0.01$ , receiver operating characteristic curve confidence interval 0.67 to 0.94).

In a linear regression model, significant relations were identified between the LV ejection fraction and dyssynchrony variables (Table 4). In a multivariate analysis including maximum time differences to peak radial and circumferential strain, and the standard deviation of the peak times, the standard deviation of the time to peak circumferential strain was most closely associated with the LV ejection fraction ( $R^2 = 0.19$ ,  $p = 0.007$ ).

## Discussion

This study shows that tissue tracking applied to CMR images identifies indexes of LV dyssynchrony that are associated with adverse outcomes in a group of patients with repaired TOF. In this cohort, almost all the dyssynchrony indexes studied were associated with death and sustained VT; the index most closely associated with these outcomes was maximum segmental time difference to peak circumferential strain.

A number of previous studies of repaired TOF have analyzed risk factors associated with poor clinical outcomes, including death and VT. Several major categories of predictors have emerged, including (1) clinical and demographic factors (age at complete repair, type of surgical repair, time from surgical repair),<sup>1,6–10</sup> (2) electrophysiologic markers (QRS duration  $> 180$  ms,<sup>1</sup> the presence of ventricular ectopy, positive programmed ventricular stimulation study),<sup>11</sup> and (3) abnormalities of ventricular size and global systolic function.<sup>1,2,6–8,12,13</sup> The global measures of ventricular size and function found to be associated with death and VT in our work are in accordance with these previous reports.

In this study, however, we have identified an additional category of markers associated with poor clinical outcomes in repaired TOF: LV dyssynchrony. Previous studies that have noted the presence of LV dyssynchrony in patients with TOF have not investigated clinical outcomes.<sup>10,13–16</sup> Nearly all the dyssynchrony indexes that we examined were significantly different between the 2 outcome groups, with regional temporal variation in LV circumferential strain



emerging as the index most strongly associated with death and VT. This finding suggests a potential role for the use of this parameter in addition to established predictors of adverse outcomes in risk stratification in this population. Further study is warranted to elucidate the relative importance of regional versus global function on these clinical outcomes.

The mechanisms by which the factors surrounding TOF and its repair are translated into dyssynchronous LV contraction and poor clinical outcomes are likely complex. RV dilation and volume overload are likely to be responsible at least in part, perhaps via mechanical distortion of the interventricular septum, leading to late contraction of this segment of the left ventricle.<sup>14,16</sup> The presence of shared myocardial fibers between the 2 ventricles may play a role as well.<sup>17</sup> Indeed, in this work and in that of others, a close relation has been found between dyssynchrony and global systolic dysfunction.<sup>4,14,18</sup> However, it is important to note that dyssynchronous LV contraction is not always associated with global LV dysfunction but may precede its appearance and progression.<sup>19</sup>

CMR has become a well-established method for the measurement of LV volume and global systolic function.<sup>20</sup> Tissue Doppler echocardiography has recently played a major role in the assessment of regional mechanics, with specific application to the measurement of dyssynchrony, which has been used to predict response to cardiac resynchronization therapy.<sup>21,22</sup> However, similarly easy-to-use tools for measurements of regional mechanics by CMR are lacking. Magnetic resonance tagging, for example, has been shown to be valuable in a research setting but is commonly considered too cumbersome to be practical in a clinical scenario. Another technique, velocity-encoded cine magnetic resonance imaging, has not gained broad acceptance for quantitative analysis of regional ventricular mechanics.<sup>23</sup>

Velocity Vector Imaging is a speckle tracking-based technique that has been validated for use in echocardiography,<sup>24,25</sup> with a reasonably high degree of intraobserver and interobserver reproducibility in the measurement of strain (magnitude and time to peak).<sup>26</sup> In a study by Pirat et al<sup>24</sup> in which Velocity Vector Imaging analysis was repeated by a second blinded observer and by the same observer several weeks later, all the dyssynchrony variables analyzed were significantly correlated ( $r \geq 0.92$ ,  $p < 0.01$ ). This relatively new method, which permits the measurement of local tissue velocities, provides access to measures of ventricular dyssynchrony.<sup>27</sup> To our knowledge, this is the first report linking a speckle tracking-based assessment of regional mechanics by CMR to clinical outcomes. The application of Velocity Vector Imaging to CMR has several advantages. This technique may be applied retrospectively, permitting its application to a large amount of existing data. It does not require any practice change in clinical CMR protocols. Moreover, the combination of Velocity Vector Imaging-based analysis of dyssynchrony with the imaging data provided by the CMR scan itself, including details of the venous anatomy and location of fibrosis,<sup>28</sup> could provide important information in selecting lead placement sites for cardiac resynchronization.

This was a retrospective study, with the limitations inherent to this study design. The technique of CMR tissue tracking is novel and to date has undergone only preliminary validation.<sup>3</sup> The analysis of regional tissue motion was limited to a single LV short-axis plane, neglecting the impact of longitudinal strain or 3-dimensional contraction (twist). No attempt was made to study the mechanics of the right ventricle or the specific impact of ventricular interactions because the application of tissue tracking to the right ventricle has not been validated. Finally, the frame rate of the CMR images used was lower than is typically obtained by modern echocardiography, potentially affecting the sensitivity of this technique and reducing its ability to identify subtle differences between the 2 groups studied.

- Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231–237.
- Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1068–1074.
- Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Walsh E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES, Benson DW, Mazur W. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;3:144–151.
- Thruong UT, Li X, Broberg CS, Houle H, Schaaf M, Ashraf M, Kilner P, Sheehan FH, Sable CA, Ge S, Sahn DJ. Significance of mechanical alterations in single ventricle patients on twisting and circumferential strain as determined by analysis of strain from gradient cine magnetic resonance imaging sequences. *Am J Cardiol* 2010;105:1465–1469.
- Samyn MM, Powell AJ, Garg R, Sena L, Geva T. Range of ventricular dimensions and function by steady-state free precession cine MRI in repaired tetralogy of Fallot: right ventricular outflow tract patch vs. conduit repair. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:934–940.
- Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, Monro JL. Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg* 2001;71:494–500.
- Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA, Schack C, Keck EW. Left ventricular contractile state after surgical correction of tetralogy of Fallot: risk factors for late left ventricular dysfunction. *Pediatr Cardiol* 1990;11:61–68.
- Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593–599.
- Abd El Rahman MY, Abdul-Khalik H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M, Lange PE. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart* 2000;84:416–420.
- Daviluros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JCC, Smith GC, Tat T, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2044–2052.
- Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, Alexander ME, Walsh EP. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994–2000.
- Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1675–1680.
- Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, Landzberg MJ, Walsh EP, Lock JE, del Nido PJ, Geva T. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008;94:211–216.

14. Tzemos N, Harris L, Carasso S, Dos Subira L, Greutmann M, Provost Y, Redington AN, Rakowski H, Siu SC, Silversides CK. Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2009;103:420–425.
15. Vogel M, Sponring J, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001;103:1669–1673.
16. Dohi K, Onishi K, Gorcsan J, López-Candales A, Takamura T, Ota S, Yamada N, Ito M. Role of radial strain and displacement imaging to quantify wall motion dyssynchrony in patients with left ventricular mechanical dyssynchrony and chronic right ventricular pressure overload. *Am J Cardiol* 2008;101:1206–1212.
17. Corno AF, Kocica MJ, Torrent-Guasp F. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp: potential implications in congenital heart defects. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29S:S61–S68.
18. Abd El Rahman M, Hui W, Yigitbasi M, Dsebissowa F, Schubert S, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Detection of left ventricular asynchrony in patients with right bundle branch block after repair of tetralogy of Fallot using tissue-Doppler imaging-derived strain. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:915–921.
19. Yamamoto A, Takahashi N, Ishikawa M, Abe K, Kobayashi Y, Tamai J, Munakata K. Relationship between left ventricular function and wall motion synchrony in heart failure assessed by ECG-gated myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med* 2008;22:751–759.
20. Helm RH, Lardo AC. Cardiac magnetic resonance assessment of mechanical dyssynchrony. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:440–446.
21. Galderisi M, Cattaneo F, Modillo S. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:28.
22. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, Sutton MSJ, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. A large, multicenter study using echocardiography Doppler dyssynchrony to predict response to CRT that highlighted a high variance of such measures owing to technical issues. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
23. Ajmone MN, Westernberg JJM, Tops LF, Ypenburg C, Holman ER, Reiber JHC, de Roos A, Van der Wall EE, Schalij MJ, Roelandt JR, Bax JJ. Comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging for measurement of myocardial velocities, assessment of left ventricular dyssynchrony, and estimation of left ventricular filling pressures in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;102:1366–1372.
24. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schultz DG, Nagueh SF, Zoghbi WA. A novel feature-tracking echocardiographic method for the quantitation of regional myocardial function: validation in an animal model of ischemia reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:651–659.
25. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Yang Y. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography* 2007;24:940–945.
26. Dutty S, Deatsman SL, Nugent ML, Russell D, Frommelt PC. Assessment of regional right ventricular velocities, strain, and displacement in normal children using velocity vector imaging. *Echocardiography* 2008;25:294–307.
27. Kim DH, Kim HK, Kim MK, Chang SA, Kim YJ, Kim MA, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Velocity Vector Imaging in the measurement of left ventricular twist mechanics: Head-to-head one way comparison between speckle tracking echocardiography and Velocity Vector Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1344–1352.
28. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2009;119:1370–1377.